



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

05-10041

54. TITULO

Arikicloalquilaminas aciladas y su uso
como productos farmaceuticos.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C 07C 23/51 A61K 31/166,
A61P 9/00.

71. SOLICITANTE

Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt am Main, Alemania

74. APODERADO

Gustavo Hollmann Prestepo

22. BOGOTA, D.C.,

4 de Febrero de 2005

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 07-Marzo-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**
Dirección: **Brüningstrasse 50,
65929 Frankfurt am Main, Alemania**
Nacionalidad o Domicilio: **Frankfurt am Main,
Lugar de Constitución: 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, Below Peter**
Dirección **Erlenweg 22,**
Nacionalidad o Domicilio: **65835 Liederbach, Alemania**

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/008104** Fecha **Julio 24 de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/014842 A1** Fecha **Febrero 19 de 2004**

⑥ Título (54) **ARILCICLOALQUILAMINAS ACILADAS Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACEUTICOS.**

⑦ Clasificación Internacional (51) **C07C 233/58 A61K31/166 ; A61P9/00**

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen
Europa

(32) Fecha
Agosto 7, 2002

(31) Numero de Solicitud
02017587

⑨ Comprobante de pago No. **AS - 8,350**

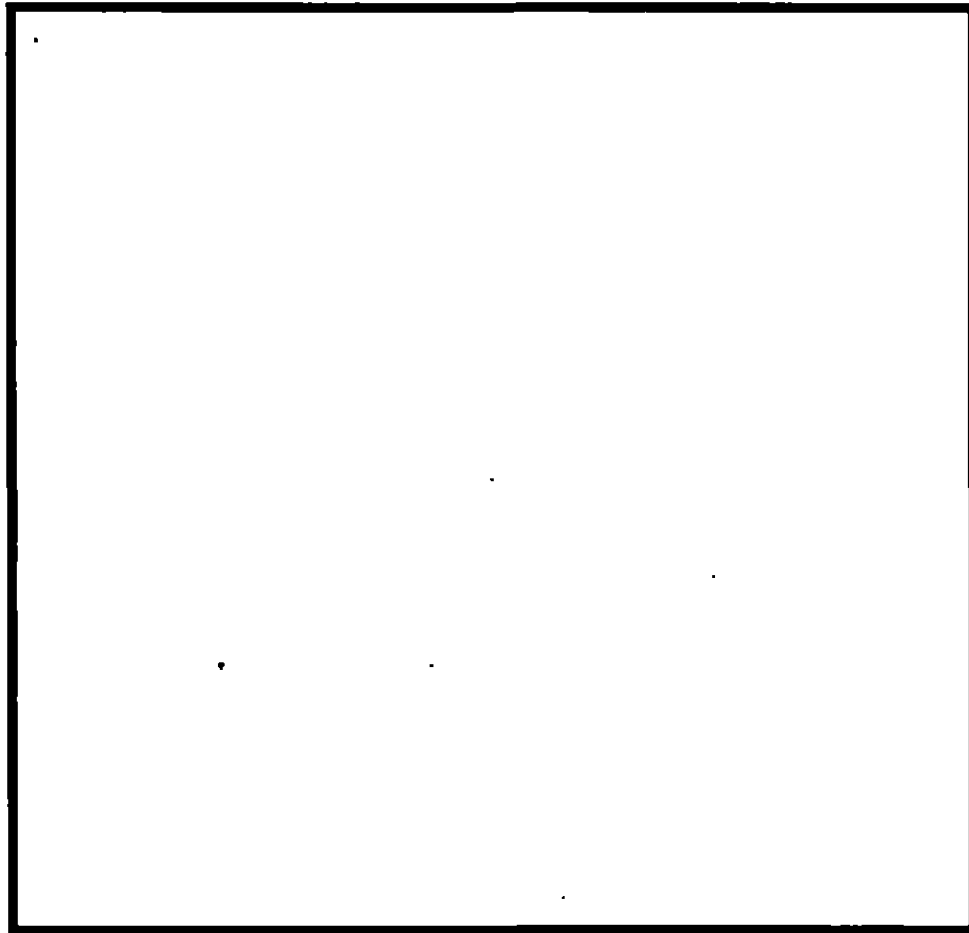
Fecha **Febrero 3, 2005**

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

ANEXOS

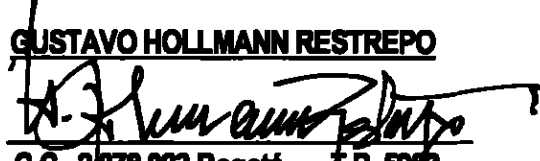
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de 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. 2678.023 Bogotá T.P. 5993

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
BELOW Peter	Völklinger Weg 62,	60529 Frankfurt, 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.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05010041 00000000 Folios: 97
Fecha (IMP): 2005-02-04 16:36:39
Tramite : 011 PC7-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,350
FECHA : FEBRERO 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

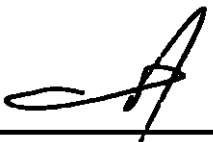
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	070-00110-6	37356374	03/02/2005	1,559,000.00

***** 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.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref.: 56643

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Dir. 29/10/96 C
5

G. HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public office or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; validity 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.

The power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of desist, transact, compromise, substitute and revoke substitutions, taking notifications and appointments, judicial or extrajudicial attorneys.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Marius Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

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

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

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

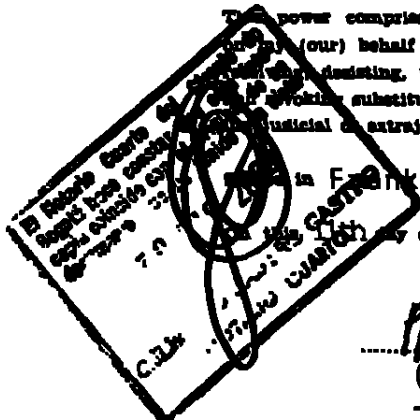
Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desist, transact, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

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



CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

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

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

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

Prokurist
Authorized Signatory

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



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 handlungsbef-
tigt und dgl.
anderen Zei-
ten der Fir-
mung die
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


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



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

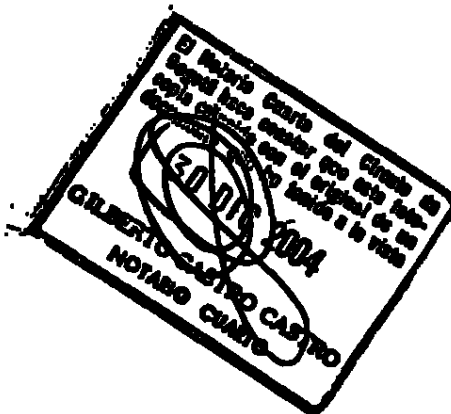
Frankfurt am Main, den 27. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung




Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 • Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

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

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

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

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

7357

7357

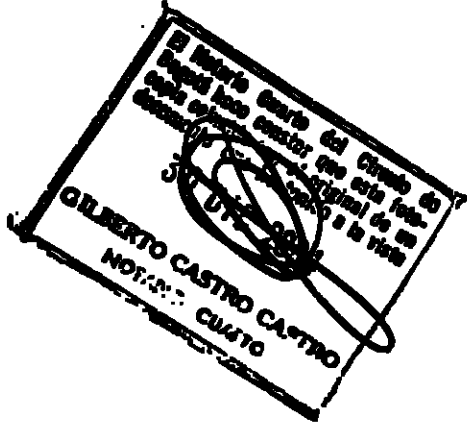
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

RECONSTRUCCION DEL TEXTO

2000 MAR 21 AGO 20

13/4/2009

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



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 la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

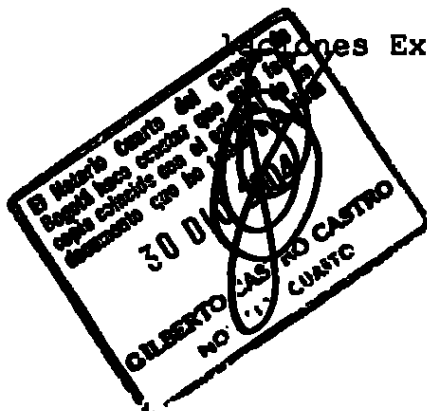
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

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

Frankfurt am Main, 17.2.2000

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

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



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2438 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

230 MAR 23 1948

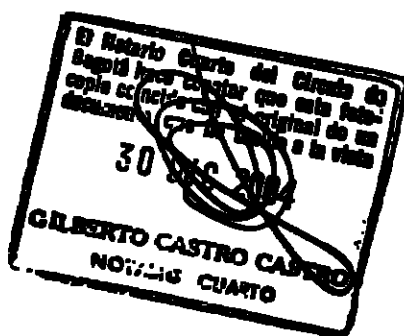
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MISION DEL MUNDO

230 MAR 23 1948

230 MAR 23 1948

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



DEAV2002/0058CO PCT

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Hartmut Strobel, Erlenweg 22, 65835 Liederbach, Germany
- 2) Dr. Paulus Wohlfart, Bertolt-Brecht-Ring 16c, 64625 Bensheim, Germany
- 3) Dr. Peter Below, Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt, Germany

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Acylated arylcycloalkylamines and their use as pharmaceuticals

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**, domiciliada en **Frankfurt am Main, Alemania**
(attachments, to Aventis Pharma Deutschland GMBH domiciled in Frankfurt, Germany)

Firma de los cedentes
Firmado en Frankfurt
El

Signatures of Assignors
Signed at
on

INVENTORS:

1st: Hartmut Strobel 2nd: Paulus Wohlfart
Dr. Hartmut Strobel Dr. Paulus Wohlfart
3rd: Peter Below
Dr. Peter Below

Signature of Assignee
Signed at Frankfurt
On

Firma del Cesionario
Firmado en
el

ppa [Signature] 11.3.04

Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,
3. Dr. Hartmut Strobel, Liederbach,
4. Dr. Paulus Wohlfart, Bensheim,
5. Dr. Peter Below, Frankfurt,

werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Aventis Pharma Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 06. Dezember 2004 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on December 6, 2004, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 06. Januar 2005

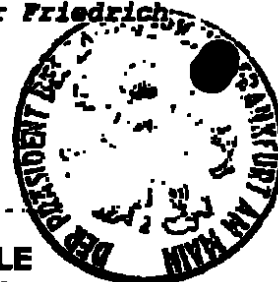


Klingenberger, Rechtsanwalt,
als amtlich bestellter Vertreter
des Notars Klaus Peter Friedrich
Klingenberger, attorney-at-law,
as the officially appointed deputy of
the Notary Public Klaus Peter Friedrich

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR	
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.	13,50 EUR
Gebühr § 150 Kost.O.	13,-- EUR
Steuer 16 %	4,24 EUR
	<u>30,74 EUR</u>

Notar-Vertreter



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde,
2. ist unterschrieben von Klingenberger
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notarvertreter
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der) Notars Friedrich)

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 13.01.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
- unter Nr. 91 Ea A 490
8. Siegel/Stempel

10. Unterschrift

I.V. Frank

Registro Notarial Número 8/2005

El Notario confirma que él preguntó a los participantes si ha habido alguna participación previa en el sentido del Artículo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización. Esta pregunta fue contestada negativamente

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domiciliado en Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domiciliado en Frankfurt,
3. Dr. Hartmut Strobel, domiciliado en Liederbach,
4. Dr. Paulus Wohlfahrt, domiciliado en Bensheim,
5. Dr. Peter Below, domiciliado en Frankfurt.

Todos ellos conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y en 2) se encuentran autorizadas para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Aventis Pharma Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la respectiva entrada del Registro Comercial HRB 40661 que fue revisada por el Notario el 06 de Diciembre del 2004 o según consta en el poder que he tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 06 de Enero de 2005

Klingenberg, Abogado como Representante oficialmente
nombrado del Notario Klaus Peter Friedrich

(Firma)

(Sello Oficial: KLAUS PETER FRIEDRICH,
NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN)

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

Impuesto Artículo 150 Disposición Impuestos 13,-- EUROS

I.V.A. 16% 4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario

(firma)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Klingenberger

3. En su calidad de: Representante nombrado oficialmente
del Notario

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main

6. El día: 13.01.05

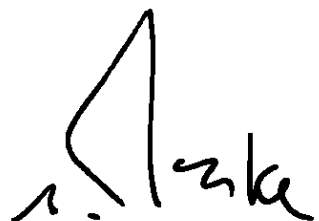
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 91 Ea A 490

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: En representación: Franke



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2423 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

A 31156b
Adolf Wagner

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 FEB -3 A 10 34

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

11

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014842 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 233/58, A61K 31/166, A61P 9/00, C07D 263/34, 213/82, C07C 237/38, C07D 295/14

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/008104

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02017587 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). BELOW, Peter; Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt (DE).

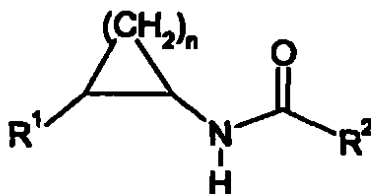
(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, 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 ARYLCYCLOALKYLAMINES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

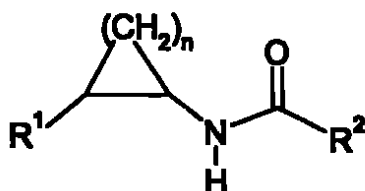


(57) Abstract: The present invention relates to acylated arylcycloalkylamines of the formula I, in which R¹, R² and n have the meanings indicated in the claims. The compounds of formula I are valuable pharmacologically active compounds which are useful in the treatment of various disease states including 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 2004/014842 A1

Acylated arylcycloalkylamines and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to acylated arylcycloalkylamines of the formula I,



5

in which R^1 , R^2 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.

10

15

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.

20

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

25

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.

5

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).

10

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.

15

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.

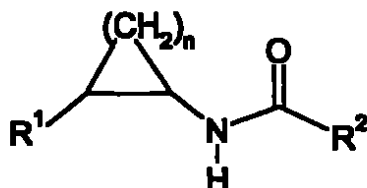
20

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.

25

30

The present invention relates to acylated arylcycloalkylamines of the formula I,



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

R^1 is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents selected from the group consisting of C_1 - C_6 -alkyl, halogen, CF_3 , C_1 - C_6 -alkoxy, C_1 - C_6 -alkylmercapto, -CN, $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, $S(O)_mR^{15}$ and $S(O)_2NR^{16}R^{17}$;

R^2 is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of:

- 15 halogens; -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_6 -alkoxy, aryloxy, C_1 - C_6 -alkylmercapto, NH_2 , C_1 - C_6 -alkylamino and $di(C_1$ - C_6 -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-; $-OCH_2O^-$; $-OCF_2O^-$; $-OCH_2CH_2O^-$; $-CH_2CH_2O^-$; $COOR^{21}$; $CONR^{22}R^{23}$; $C(NH)NH_2$; $SO_2NR^{24}R^{25}$;
- 25 $R^{26}SO_2NH^-$; $R^{27}SO_2N(C_1$ - C_6 -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 halogens, 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 aryl group or heteroaryl group representing R^2 ; wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said aryl group or heteroaryl group representing R^2 , can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

R^{10} is H, C_1 - C_6 -alkyl or benzyl wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

R^{11} is selected from the group consisting of:

H; C_1 - C_6 -alkyl which can be substituted by phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; wherein each of the aromatic groups is unsubstituted or carries one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

R^{12} is H or C_1 - C_6 -alkyl;

R^{13} is selected from the group consisting of:

H; C_1 - C_6 -alkyl; and unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, phenyl-CO-, and heteroaryl-CO-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , wherein one or more of these substituents can be present;

R^{14} is H or C_1 - C_6 -alkyl;

R^{15} is selected from the group consisting of:

C_1 - C_6 -alkyl; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, -CN, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 , wherein one or more of these substituents can be present;

R^{16} , independently from R^{11} , is defined as R^{11} ;

R^{17} , independently from R^{12} , is defined as R^{12} ;

5 R^{20} is selected from the group consisting of:

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

R^{21} 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
15 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 halogens, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy and di(C_1 - C_8 -alkyl)amino;

20 R^{22} 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, di(C_1 - C_8 -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 halogens, -CN, C_1 - C_3 -alkyl,

25 C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

R^{23} is H or C_1 - C_{10} -alkyl;

R^{24} , independently from R^{22} , is defined as R^{22} ;

30

R^{25} , independently from R^{23} , is defined as R^{23} ;

R^{26} , independently from R^{20} , is defined as R^{20} ;

R^{27} , independently from R^{20} , is defined as R^{20} ;

- 5 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;

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

10

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4;

- 15 with the proviso that, if R^1 is unsubstituted phenyl, R^2 cannot be unsubstituted phenyl, 4-bromophenyl, 3-methoxyphenyl, chlorosubstituted 4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl, unsubstituted thienyl, naphthyridinyl, unsubstituted pyridinyl, 3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl, 2,6-dichloropyridin-4-yl or 3,4,5-trimethoxyphenyl.

- 20 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
- 25 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.

- 30 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.

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)

- 5 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.
- 10 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
- 15 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-butyne or 3-butyne. The term alkenyl here also expressly includes cycloalkenyl groups and cycloalkenyl-alkyl- groups (i.e. alkyl substituted by cycloalkenyl) which
- 20 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 term alkenyl and
- 25 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
- 30 be present in any desired position.

Examples of C₃-C₅-alkandiyl are -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- and -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- groups.

If not stated otherwise, the above-mentioned phenyl residues, naphthyl and indanyl
5 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
10 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.
15 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
20 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
25 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
30 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. 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.

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.

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. As regards cis/trans isomerism which also occurs, for example, on the

cycloalkyl ring in formula I with respect to the relative position of the residues R^1 and R^2 -CO-NH-, 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 salts. The present invention also includes

5 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.

- 10 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
- 15 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
- 20 moieties in the compounds of formula I, including the number n, the groups R¹ and R² 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.

- 25 R¹ is preferably phenyl or monocyclic 5-membered or 6-membered heteroaryl both which are unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents, for example substituents selected from the group consisting of C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, CF₃, halogens and C₁-C₄-alkyl-S(O)_m. More preferably R¹ is phenyl, thienyl or pyridinyl, in particular phenyl, all of which are unsubstituted or
- 30 substituted by one or more identical or different substituents selected from the group consisting of C₁-C₃-alkyl, CF₃ and halogens.

R^2 is preferably aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of: halogens; -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 -alkandyl; phenyl; heteroaryl; phenyl-substituted or heteroaryl-substituted C_1-C_2 -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-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO(C_1-C_8 -alkyl); -CONH₂; -CONH(C_1-C_8 -alkyl); -CON(di(C_1-C_8 -alkyl)); C(NH)-NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C_1-C_8 -alkyl); -SO₂NH(phenyl); -SO₂N(di(C_1-C_8 -alkyl)); C_1-C_8 -alkyl-SO₂NH-; (C_1-C_8 -alkyl)-SO₂N(C_1-C_8 -alkyl)-; phenyl-SO₂NH-; phenyl-SO₂N(C_1-C_8 -alkyl)-; heteroaryl-SO₂NH-; heteroaryl-SO₂N(C_1-C_8 -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 halogens, 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 aryl group or heteroaryl group representing R^2 ; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said aryl group or heteroaryl group representing R^2 , can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, -CN, C_1-C_3 -alkyl, OH, C_1-C_3 -alkoxy, and CF_3 .

R^2 is more preferably phenyl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of: halogens; -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_3 -alkoxy, C_1-C_4 -alkylamino and di(C_1-C_4 -alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, C_1-C_3 -alkoxy, C_1-C_3 -

alkylmercapto and NH_2 ; $\text{C}_3\text{-C}_5$ -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; phenyl-substituted or heteroaryl-substituted $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alkyl; CF_3 ; OH ; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-COO}$; $\text{S}(\text{O})_m\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-alkyl}$; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-CONH-}$; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-CON}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-CO-}$; phenyl- CO- ; heteroaryl- CO- ; $\text{CF}_3\text{-CO-}$; $-\text{OCH}_2\text{O-}$; $-\text{OCF}_2\text{O-}$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$; $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; $-\text{CON}(\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}))$; $\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{phenyl})$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}))$; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-SO}_2\text{NH-}$; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; 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 halogens, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoxy, OH , oxo and CF_3 , where said heterocycle can optionally be condensed to the said phenyl group or heteroaryl group representing R^2 ; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl group or heteroaryl group representing R^2 , can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl, OH , $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoxy, and CF_3 .

R^2 is even more preferably phenyl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of: F ; Cl ; Br ; $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkyl; $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoxymethyl; 2-amino-3,3,3-trifluoropropyl; CF_3 ; $\text{C}_3\text{-C}_5$ -alkandiyl; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH ; $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkoxy; phenoxy; trifluoromethoxy; 2,2,2-trifluoroethoxy; $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{-COO}$; $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkylmercapto; phenylmercapto; $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkylsulfonyl; phenylsulfonyl; NH_2 ; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylamino; $\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{amino}$; $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl})\text{-CONH-}$; $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl})\text{-SO}_2\text{NH-}$; $(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-alkyl})\text{-CO-}$; phenyl- CO- ; $-\text{OCH}_2\text{O-}$; $-\text{OCF}_2\text{O-}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$; $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; $-\text{CON}(\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}))$; $-\text{CN}$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{di}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}))$; pyrrolidinyl; piperidinyl; morpholinyl and thiomorpholinyl; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl group or heteroaryl group representing R^2 , can be substituted by one or more substituents

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

R² is most preferably selected from the group consisting of 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-(C₁-C₃-alkoxy)-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2-bromo-4-fluorophenyl, 2-chloro-4-fluorophenyl, 3,4-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 4-chloro-2-methylphenyl, 2-hydroxy-4-methylphenyl, 2-hydroxy-4-ethoxyphenyl, 2-methoxy-4-methylphenyl, 4-phenoxyphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(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-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-ethylsulfanylpurimidin-5-yl, 4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl, 4-chloro-3-methylsulfonylaminophenyl, 4-chloro-3-sulfamoylphenyl, 4-methyl-3-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-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-methylsulfanyphenyl, 4-ethylsulfanyphenyl, 3-methoxycarbonylphenyl, 4-methoxycarbonylphenyl, 3-ethoxycarbonylphenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, 2-bromo-4-chlorophenyl, 2,3-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-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-trifluoromethylsulfanyphenyl, naphthalen-2-yl, 1,1-dimethylindan-4-yl, 3-isobutyrylaminophenyl, 3-(2,2-dimethylpropionylamino)phenyl, 2-bromophenyl, 2-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 group consisting of N, O and S, more preferably of a monocyclic 5-membered or 6-membered heterocycle containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S. Even 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, quinoliny, isoquinoliny, quinoxaliny, quinazolinyl, indolyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, benzothiophenyl and indazolyl, in particular from the group consisting of

furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridinyl and pyrimidinyl.

Aryl is preferably phenyl.

5

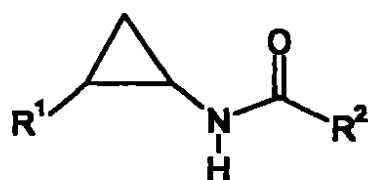
m is preferably 0 or 2.

n is preferably 1 or 3, more preferably 1. i.e., in preferred embodiments of the invention the compounds of formula I are acylated arylcycloalkylamines of the formula Ia, i. e.

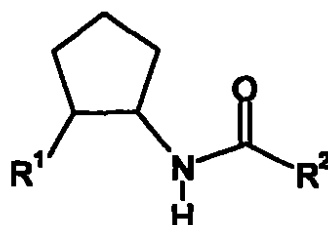
10

acylated 2-arylpropylamines, or of the formula Ib, i.e. acylated 2-arylbutylamines. In the compounds of the formulae Ia and Ib the residues R¹ and R² can have any of the general or preferred or specific meanings indicated above or below. In the compounds of the formula Ia the groups R¹ and R²-CO-NH- are preferably present in trans position with respect to each other.

15



Ia



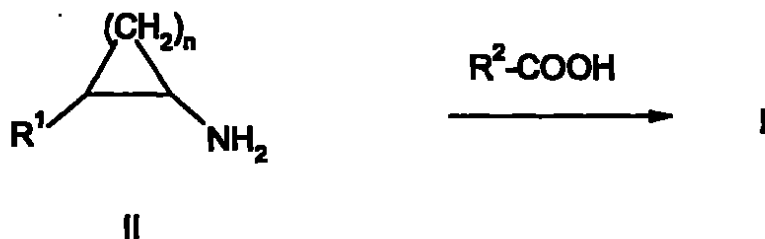
Ib

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.

25

A compound of the formula I or a salt thereof can be prepared, for example, by a process which comprises the acylation of an arylcycloalkylamine of the formula II with a carboxylic acid of the formula R^2 -COOH or a derivative thereof, which process also is a subject of the present invention.

5



Suitable derivatives of the carboxylic acids of the formula R^2 -COOH are, for example, carboxylic acid chlorides, esters including C_1 - 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^2 -COOH and their derivatives the groups R^1 and R^2 and the number n 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 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 hydrogen carbonate, 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 $R^2\text{-COOH}$ 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, for example as described in Aggarwal et al., Organic Letters 3 (2001) 2785; Wiehl et al., Chem. Ber. 119 (1986) 2668; Brown et al., Tetrahedron 43 (1987) 4071; US 6008240; or Coutts et al., Cell. Mol. Neurobiol. 7 (1987) 271).

10 All reactions for the synthesis of the compounds of the formula I are per se well-known to the skilled person and can be carried out under standard conditions according to or analogously to procedures described in the literature, for example in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. As mentioned above, 15 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 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 20 converted into the desired functional groups. Such synthesis strategies and protective groups and precursor groups which are suitable in an individual case are known to the skilled person. If desired, the compounds of the formula I can be purified by customary purification procedures, for example by recrystallization or chromatography.

25 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 invention, treatment is understood as comprising both therapy, including alleviation and cure, of disease symptoms and prevention or prophylaxis of disease symptoms, 30 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.

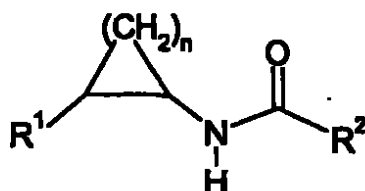
Diseases which can be treated with the compounds of the formula I include, for example, cardiovascular diseases like stable and unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina (spasm), acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease (PAOD),
5 endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension including essential hypertension, pulmonary hypertension and secondary hypertension (renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis), erectile dysfunction and ventricular arrhythmia. Further, the compounds of the formula I lower the cardiovascular risk of postmenopausal women and of women taking
10 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 liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn. Preferred indications are stable angina pectoris, coronary heart disease, hypertension,
15 endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes complications.

The compounds of the formula I can be used in combination with other pharmaceutically active compounds, preferably with compounds which are able to enhance the effect of the compounds of the formula I. Examples of such other
20 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 particular vitamin C and vitamin B6; niacine.

25 The compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts, optionally in combination with other pharmaceutically active compounds, can be administered to animals, preferably to mammals, and in particular to humans, as pharmaceuticals by themselves, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical preparations. Further subjects of the present invention therefore also are the
30 compounds of the formula I and their pharmaceutically acceptable salts for use as pharmaceuticals, their use as transcription stimulating agents or upregulating agents 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 their use in the treatment, i. e. the therapy and prevention, of the above-mentioned syndromes, as well as their use for preparing medicaments for these purposes. Furthermore, a subject of the present invention are
5 pharmaceutical preparations (or pharmaceutical compositions) which comprise an effective dose of at least one compound of the formula I and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances or vehicles and/or additives or excipients.

A subject of the present invention also are those compounds of the formula I which have already been known per se and are excluded by disclaimer from the above-defined compounds of the formula I which are claimed as compounds per se, and their pharmaceutically acceptable salts, for use as transcription stimulating agent or
15 upregulating agent of endothelial NO synthase, for use as pharmaceuticals and for use in the treatment of the diseases mentioned above, and pharmaceutical preparations which comprise an effective dose of at least one of these excluded compounds and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. All statements above and below relating, for example, to the compounds of the formula
20 I for use as pharmaceutical, explicitly apply also to these excluded compounds. Thus, for example, a subject of the present invention are acylated arylcycloalkylamines of the formula I,



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

R^1 is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents selected from the group consisting of C_1 - C_8 -alkyl, halogen, CF_3 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, $-CN$, $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, $S(O)_mR^{15}$ and $S(O)_2NR^{16}R^{17}$;

5

R^2 is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of:

halogens; $-CN$; 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,

10 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)-

15 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

20 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 halogens, 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 aryl group or heteroaryl group representing R^2 ; wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-

25 containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said aryl group or heteroaryl group representing R^2 , can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, $-CN$, C_1 - C_3 -alkyl, OH , C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

30 R^{10} is H , C_1 - C_8 -alkyl or benzyl wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, $-CN$, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_3 -alkoxy and CF_3 ;

R¹¹ is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₈-alkyl which can be substituted by phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl;

wherein each of the aromatic groups is unsubstituted or carries one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-

5 alkoxy and CF₃;

R¹² is H or C₁-C₈-alkyl;

R¹³ is selected from the group consisting of:

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

15 R¹⁴ is H or C₁-C₈-alkyl;

R¹⁵ is selected from the group consisting of:

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

R¹⁶, independently from R¹¹, is defined as R¹¹;

25 R¹⁷, independently from R¹², is defined as R¹²;

R²⁰ is selected from the group consisting of:

C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, C₁-C₈-alkylmercapto, C₁-C₈-

30 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

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

R²¹ is selected from the group consisting of:

- 5 H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, C₁-C₈-alkoxy and di(C₁-C₈-alkyl)amino; aryl-(C₁-C₄-alkyl)- and heteroaryl-(C₁-C₄-alkyl)- which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkoxy and di(C₁-C₈-alkyl)amino;
- 10 R²² 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 halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl,
- 15 C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R²³ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R²⁴, independently from R²², is defined as R²²;

- 20 R²⁵, independently from R²³, is defined as R²³;

R²⁶, independently from R²⁰, is defined as R²⁰;

- 25 R²⁷, independently from R²⁰, is defined as R²⁰;

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;

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

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4;

5 for use as pharmaceutical.

With respect to compounds of the formula I for use as pharmaceutical, all explanations given above with respect to the compounds of the formula I per se likewise apply.

Thus, a further subject of the invention also are compounds of the formula I for use as
10 pharmaceutical, in which one or more, including all, of the groups and numbers in the definition of the compounds have preferred meanings, more preferred meanings, even more preferred meanings or most preferred meanings or any specific meaning.

The pharmaceuticals according to the invention can be administered orally, for
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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 for the preparation of solutions, for
15 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
20 injection or infusion. Suitable carriers for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid.

- Besides the compound or compounds of the invention and carrier substances, the pharmaceutical preparations can also contain additives such as, for example, fillers,
25 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.

- 30 The dosage of the compound of the formula I to be administered and/or of a pharmaceutically acceptable salt thereof depends on the individual case and is, as is customary, to be adapted to the individual circumstances to achieve an optimum

effect. Thus, it depends on the nature and the severity of the disorder to be treated, and also on the sex, age, weight and individual responsiveness of the human or animal to be treated, on the efficacy and duration of action of the compounds used, on whether the 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 each case mg per kg of bodyweight) is appropriate for administration to an adult weighing approximately 75 kg in order to obtain the desired results. The daily dose can be administered in a single dose or, in particular when larger amounts are administered, be divided into several, for example two, three or four individual doses. In some cases, depending on the individual response, it may be necessary to deviate upwards or downwards from the given daily dose.

The compounds 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. pharmaceutically active compounds.

Examples

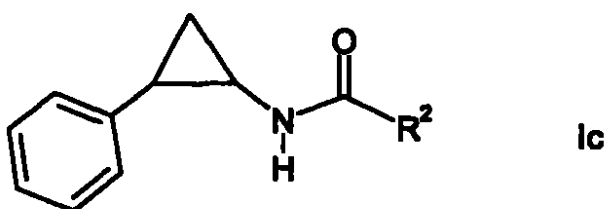
General synthetic procedure for acylations of arylcyclopropylamines

304 mg (0.928 mmol, 1.05 equivalents) of TOTU and 323 μ l (1.857 mmol, 2.1 equivalents) of ethyldiisopropylamine were added to 0.973 mmol (1.0 equivalent) of the respective carboxylic acid in 2 ml of absolute dimethylformamide at 0°C and the mixture was stirred for 20 minutes at 0°C. Subsequently, 0.884 mmol (1.0 equivalent) of the respective arylcycloalkylamine hydrochloride, dissolved in 2 ml of absolute dimethylformamide, were added and the mixture was stirred for 30 minutes at 0°C and for 24 h at room temperature. The reaction mixture was filtered, the filter cake washed with 20 ml of ethyl acetate and the resulting solution washed with 20 ml of 5% aqueous

sodium hydrogencarbonate solution and 20 ml of 5% aqueous sodium chloride solution. The organic phase was dried over Chromabond XTR and evaporated. The obtained raw product was purified by preparative HPLC (RP-18, acetonitrile/water + 0.1 % trifluoroacetic acid).

5

According to the aforesaid procedure, starting from racemic trans-2-phenylcyclopropylamine and the respective carboxylic acid of the formula R^2 -COOH, the N-(trans-2-phenylcyclopropyl)carboxamides of the formula Ic



10

listed in Table 1 were prepared. In Table 1, besides the denotations of the residue R^2 , the mass numbers of the $(M+H)^+$ peak in the mass spectra (MS) obtained from the prepared compounds, and the HPLC retention times RT (in minutes) are given.

15

HPLC method A

Column: YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2 mm, 4 μ ; temperature: 30 °C; flow: 1.000 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.05 % HCOOH; eluent B: water + 0.05 % HCOOH; gradient: time 0.00 min: 10 % eluent A + 90 % eluent B, time 2.50 min: 95 % eluent A + 5 % eluent B, time 3.30 min: 95 % eluent A + 5 % eluent B, time 3.35 min: 10 % eluent A + 90 % eluent B.

20

HPLC method B

Column: Merck Purospher Star, 55 x 2 mm, 3 μ ; temperature: room temperature; flow: 0.45 ml/min; eluent A: acetonitrile + 0.1 % HCOOH; eluent B: water + 0.1 % HCOOH; gradient: time 0.00 min: 5 % eluent A + 95 % eluent B, time 5.00 min: 95 % eluent A + 5 % eluent B, time 7.00 min: 95 % eluent A + 5 % eluent B, time 8.00 min: 5 % eluent A + 95 % eluent B.

25

HPLC method C

Column: YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2 mm, 3 μ ; room temperature; flow: 1.000 ml/min; eluent A: acetonitrile; eluent B: water + 0.05 % trifluoroacetic acid; gradient: time 0.00 min: 10 % eluent A + 90 % eluent B, time 2.50 min: 95 % eluent A + 5 %

5 eluent B, time 3.30 min: 95 % eluent A + 5 % eluent B.

Table 1. Example compounds of formula Ic

Ex. no.	R ²	MS (M+H) ⁺	HPLC RT (min)	HPLC Method
1	2,4-dimethyloxazol-5-yl	257	1.999	A
2	3-amino-5-methylpyrazin-2-yl (a)	267	4.55	B
3	2-cyclopropyl-4-methylthiazol-5-yl	299	4.51	B
4	2,6-dimethylpyridin-3-yl	266	1.119	B
5	3-amino-5,6-dimethylpyrazin-2-yl (a)	283	4.73	B
6	6-methylaminopyrazin-2-yl	269	2.057	A
7	3-methylsulfonylamino-4-methylphenyl	345	4.18	B
8	3-methylsulfonylaminophenyl	331	2.057	A
9	6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl	323	1.902	A
10	5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl (a)	293	3.30	B
11	6-methoxypyridin-3-yl (a)	269	4.22	B
12	2-methylthiazol-5-yl	259	4.02	B
13	3-(pymolidin-1-yl)phenyl (a)	307	5.04	B
14	3-(piperidin-1-yl)phenyl (a)	321	3.63	B
15	3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl	336	1.437	A
16	3-(morpholin-4-yl)phenyl (a)	323	4.36	B

Ex. no.	R ²	MS (M+H) ⁺	HPLC RT (min)	HPLC Method
17	2,5-dimethyl-1-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl	351	5.04	B
18	2-methyl-3H-benzimidazol-5-yl	292	1.300	A
19	3-chloro-4-isopropylsulfonylthiophen-2-yl	384	2.396	A
20	5-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl	318	2.324	A
21	1-phenyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl	372	2.508	A
22	2,5-dimethyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrol-3-yl	346	2.679	A
23	2,4-dimethylthiazol-5-yl	273	2.050	A
24	2-aminopyridin-3-yl	254	1.137	A
25	6-methylpyridin-3-yl	253	1.611	A
26	2-chloro-6-methylpyridin-3-yl	287	2.084	A
27	6-methoxymethylpyridin-3-yl (a)	283	3.80	B
28	3-aminopyrazin-2-yl	255	2.168	A
29	1H-indol-6-yl	277	4.44	B
30	1H-indol-5-yl	277	4.35	B
31	1H-indol-4-yl	277	4.35	B
32	3-dimethylaminophenyl	281	2.149	A
33	2-amino-4,6-dimethylpyridin-3-yl (a)	282	2.84	B
34	2,3-dichlorophenyl	306	4.88	B
35	2,4-dimethylphenyl	266	4.84	B
36	2,4-difluorophenyl	274	2.73	B
37	5-methylthiophen-2-yl	258	4.68	B

Ex. no.	R ²	MS (M+H) ⁺	HPLC RT (min)	HPLC Method
38	5-chlorothiophen-2-yl	278	4.95,	B
39	4-fluorophenyl	256	2.32	C

(a) The compound was obtained as salt with trifluoroacetic acid.

Example 40

5 4-Fluoro-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)benzamide (Enantiomer 1)

Racemic 4-fluoro-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)benzamide (compound of Example 39) was separated into the enantiomers by preparative HPLC on a chiral phase (Chiralpak AD; eluent: acetonitrile/isopropanol (120/5) + 0.1 % diethylamine).

MS: m/e = 256 (M+H)⁺. HPLC: RT = 4.07 min (column: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm, 10 μ; eluent: acetonitrile/isopropanol (120/5) + 0.1 % diethylamine; flow rate: 1.000 ml/min).

Example 41

4-Fluoro-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)benzamide (Enantiomer 2)

15 The title compound was prepared as described in Example 40 by separation of racemic 4-fluoro-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)benzamide.

MS: m/e = 256 (M+H)⁺. HPLC: RT = 4.47 min (column: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4.6 mm, 10 μ; eluent: acetonitrile/isopropanol (120/5) + 0.1 % diethylamine; flow rate: 1.000 ml/min).

20

Determination of activation of eNOS transcription

Activation of eNOS transcription was determined as described in detail in Li et al.,

25 "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630.

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.

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. 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 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 (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 compounds incubation, HUVEC were lysed in ice-cold lysis buffer containing 10mM Tris-HCl, pH 8.0, 1% SDS and protease inhibitors. The lysate was subjected to a standard denaturing 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 Table 2.

Table 2. eNOS transcription induction ratios

Compound of example no.	EC ₅₀ (μ M)
1	18
2	0.060
3	0.30
4	0.33
5	0.16
6	0.32
7	1.8
8	2.0
9	3.5
10	5.1
11	0.78
12	10
13	1.3
14	11
15	59
16	32
17	<0.01
18	0.33
19	0.45
20	0.11
21	0.24
22	24
23	0.60
24	0.95
25	1.1
26	0.29

Compound of example no.	EC ₅₀ (μ M)
27	4.3
28	0.43
29	0.10
30	0.10
31	0.47
32	1.8
33	12
34	1.2
35	0.062
36	0.31
37	0.26
38	0.23
39	0.19
40	1.5
41	0.18

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
5 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
15 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

5

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.

10

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 Moroi 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 μ m) 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. 30 T 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.

C. Prevention of atherosclerotic plaque formation in chronic treatment

5

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

10 quantifying the effect of the respective compound on vascular eNOS expression the 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

15

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.). 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.

25

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

30

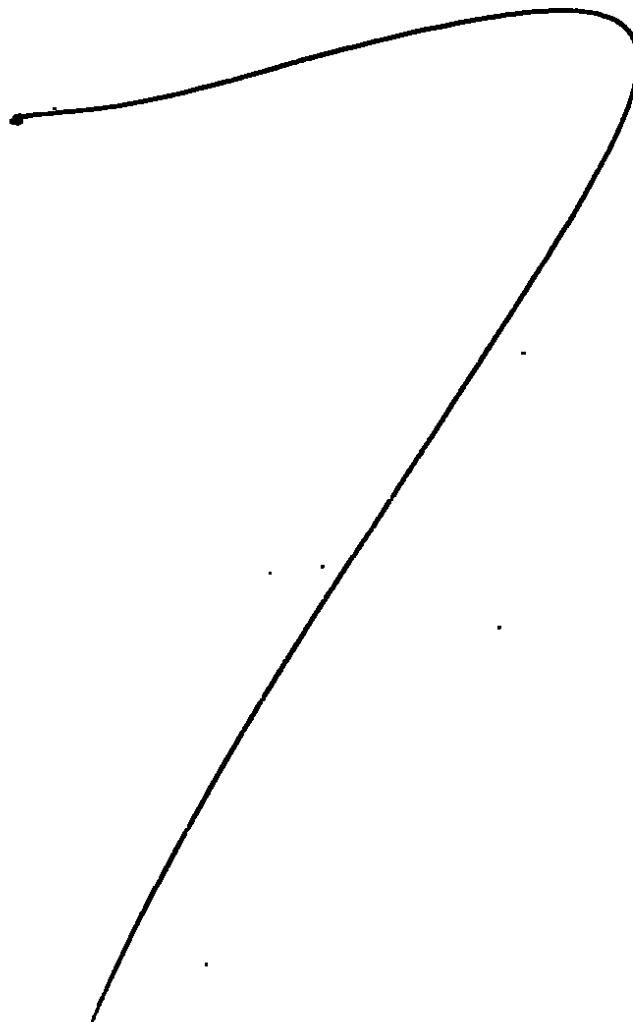
outflow and atrial inflow are continuously measured using ultrasonic flow probes (HSE/Transonic Systems Inc.). Coronary flow is calculated as the difference between atrial flow and aortic flow. All hemodynamic data are digitized at a sampling rate of 1000 Hz and recorded with a PC using specialized software (HEM, Notocord).

5

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

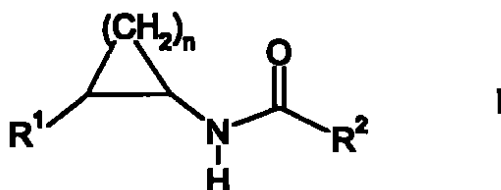
Left ventricular function curves are constructed by varying pre-load pressure. For acquisition of preload curves, afterload is set at 60 mm Hg and preload is adjusted in 5 mm Hg steps over a range of 5 to 25 mm Hg. Hearts are allowed to stabilize at baseline conditions between pressure- and volume-loading.

10



Patent Claims

1. A compound of the formula I,



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:

- 10 R^1 is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents selected from the group consisting of C_1 - C_8 -alkyl, halogen, CF_3 , C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkylmercapto, $-CN$, $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, $S(O)_mR^{15}$ and $S(O)_2NR^{16}R^{17}$;
- 15 R^2 is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or different substituents selected from the group consisting of:
 halogens; $-CN$; 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;
 20 C_3 - C_5 -alkandyl; 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)-;
 25 $(C_1$ - 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 halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycle can optionally be condensed to the said aryl group or heteroaryl group representing R²; wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-
5 containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said aryl group or heteroaryl group representing R², can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

- 10 R¹⁰ is H, C₁-C₆-alkyl or benzyl wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R¹¹ is selected from the group consisting of:

- 15 H; C₁-C₆-alkyl which can be substituted by phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; wherein each of the aromatic groups is unsubstituted or carries one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

- 20 R¹² is H or C₁-C₆-alkyl;

R¹³ is selected from the group consisting of:

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

R¹⁴ is H or C₁-C₆-alkyl;

- 30 R¹⁵ is selected from the group consisting of:
C₁-C₆-alkyl; CF₃; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-

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

R¹⁶, independently from R¹¹, is defined as R¹¹;

5 R¹⁷, independently from R¹², is defined as R¹²;

R²⁰ is selected from the group consisting of:

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

15

R²¹ 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
20 selected from the group consisting of halogens, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy and di(C₁-C₈-alkyl)amino;

R²² is selected from the group consisting of:

H; C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the
25 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 halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

30 R²³ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R²⁴, independently from R²², is defined as R²²;

R^{25} , independently from R^{23} , is defined as R^{23} ;

R^{26} , independently from R^{20} , is defined as R^{20} ;

5 R^{27} , independently from R^{20} , is defined as R^{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;

10

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

m is 0, 1 or 2;

15 n is 1, 2, 3 or 4;

with the proviso that, if R^1 is unsubstituted phenyl, R^2 cannot be unsubstituted phenyl, 4-bromophenyl, 3-methoxyphenyl, chlorosubstituted 4H-thieno[3,2-b]pyrrol-5-yl, unsubstituted thienyl, naphthyridinyl, unsubstituted pyridinyl, 3-hydroxy-4-methoxypyridin-2-yl, 2,6-dichloropyridin-4-yl or 3,4,5-trimethoxyphenyl.

20

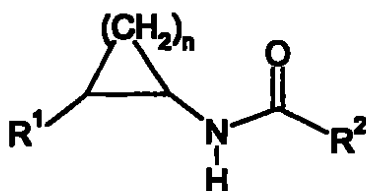
2. A compound of the formula I as defined in claim 1, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein in the formula I the residue R^1 is unsubstituted or substituted phenyl.

25

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 residue R^1 is or unsubstituted or substituted, monocyclic 5-membered or 6-membered heteroaryl.

30

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.
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.
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 residue R² is phenyl or heteroaryl 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-alkandyl; phenyl; heteroaryl; benzyl; heteroaryl-methyl; OH; C₁-C₃-alkoxy; 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)); pyrrolidiny; piperidiny; morpholiny and thiomorpholiny; wherein all heteroaryl, phenyl, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said phenyl group or heteroaryl group representing R², can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy, and CF₃.
7. 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:

- R¹** is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or substituted by one or more
 5 identical or different substituents selected from the group consisting of C₁-C₈-alkyl, halogen, CF₃, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkylmercapto, -CN, COOR¹⁰, CONR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, S(O)_mR¹⁵ and S(O)₂NR¹⁶R¹⁷;
- R²** is aryl or heteroaryl both of which are unsubstituted or carry one or more identical or
 10 different substituents selected from the group consisting of:
 halogens; -CN; NH₂; unsubstituted and at least monosubstituted C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoxy, C₁-C₁₀-alkylamino and di(C₁-C₁₀-alkyl)amino, the substituents of which are selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, C₁-C₈-alkylmercapto, NH₂, C₁-C₈-alkylamino and di(C₁-C₈-alkyl)amino;
 15 C₃-C₅-alkandyl; phenyl; heteroaryl; aryl-substituted or heteroaryl-substituted C₁-C₄-alkyl; CF₃; NO₂; OH; phenoxy; benzyloxy; (C₁-C₁₀-alkyl)-COO-; S(O)_mR²⁰; SH; phenylamino; benzylamino; (C₁-C₁₀-alkyl)-CONH-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO-N(C₁-C₄-alkyl)-; phenyl-CONH-; phenyl-CO-N(C₁-C₄-alkyl)-; heteroaryl-CONH-; heteroaryl-CO-N(C₁-C₄-alkyl)-; (C₁-C₁₀-alkyl)-CO-; phenyl-CO-; heteroaryl-CO-; CF₃-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
 20 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 halogens, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy, OH, oxo and CF₃, where said heterocycle can optionally be condensed to the said aryl group or heteroaryl group representing R²; wherein all aryl, heteroaryl, phenyl, aryl-containing, heteroaryl-containing and phenyl-containing groups, which are optionally present in the said substituents of the said aryl group or heteroaryl group representing R², can be
 25 substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R^{10} is H, C_1-C_6 -alkyl or benzyl wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy and CF_3 ;

5 R^{11} is selected from the group consisting of:

H; C_1-C_6 -alkyl which can be substituted by phenyl; phenyl; indanyl; and heteroaryl; wherein each of the aromatic groups is unsubstituted or carries one or more identical or different substituents from the group consisting of halogens, -CN, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy and CF_3 ;

10

R^{12} is H or C_1-C_6 -alkyl;

R^{13} is selected from the group consisting of:

H; C_1-C_6 -alkyl; and unsubstituted and substituted phenyl, benzyl, heteroaryl, phenyl-

15 CO-, and heteroaryl-CO-, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, -CN, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy and CF_3 , wherein one or more of these substituents can be present;

R^{14} is H or C_1-C_6 -alkyl;

20

R^{15} is selected from the group consisting of:

C_1-C_6 -alkyl; CF_3 ; and substituted and unsubstituted phenyl and heteroaryl, the substituents of which are selected from the group consisting of halogens, -CN, C_1-C_3 -alkyl, C_1-C_3 -alkoxy and CF_3 , wherein one or more of these substituents can be

25 present;

R^{16} , independently from R^{11} , is defined as R^{11} ;

R^{17} , independently from R^{12} , is defined as R^{12} ;

30

R^{20} is selected from the group consisting of:

C₁-C₁₀-alkyl which can be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of F, OH, C₁-C₈-alkoxy, aryloxy, C₁-C₈-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
5 halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃, wherein one or more of these substituents can be present;

R²¹ is selected from the group consisting of:

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

15 R²² 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
20 or more substituents selected from the group consisting of halogens, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoxy and CF₃;

R²³ is H or C₁-C₁₀-alkyl;

R²⁴, independently from R²², is defined as R²²;

25

R²⁵, independently from R²³, is defined as R²³;

R²⁶, independently from R²⁰, is defined as R²⁰;

30 R²⁷, independently from R²⁰, is defined as R²⁰;

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

m is 0, 1 or 2;

n is 1, 2, 3 or 4;

10

for use as pharmaceutical.

8. A pharmaceutical preparation comprising an effective dose of at least one compound of the formula I as defined in claim 7, 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 as defined in claim 7, 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 stimulation of the expression of endothelial NO synthase.

10. The use of a compound of the formula I as defined in claim 7, in any of its stereoisomeric forms or a mixture thereof in any ratio, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease, endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA, hypertension, essential hypertension, pulmonary hypertension, secondary hypertension, renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis, erectile dysfunction, ventricular arrhythmia, diabetes, diabetes complications, nephropathy, retinopathy, angiogenesis, asthma

bronchiale, chronic renal failure, cirrhosis of the liver, osteoporosis, restricted memory performance or a restricted ability to learn, or for the lowering of cardiovascular risk of postmenopausal women or of women taking contraceptives.

International Application No.

PCT/EP 03/08104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/58 A61K31/166 A61P9/00 C07D263/34 C07D213/82
C07C237/38 C07D295/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 36749 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 27 August 1998 (1998-08-27) claims; example 178	1,7-10
A	EP 0 237 028 A (PENNWALT CORP). 16 September 1987 (1987-09-16) claims; example 1	1,7-10
A	US 5 945 431 A (STEFANAC TOMISLAV ET AL) 31 August 1999 (1999-08-31) claims; example 14	1,7-10
A	US 4 614 810 A (GEORGIEV VASSIL S ET AL) 30 September 1986 (1986-09-30) column 2 -column 3; claims	1,7-10
	-/-	

☒ 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

9 October 2003

Date of mailing of the international search report

15/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patenthuis 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sánchez García, J.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 03/08104

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9836749	A	27-08-1998	AU 6148698 A US 6048877 A WO 9836749 A1	09-09-1998 11-04-2000 27-08-1998
EP 0237028	A	16-09-1987	US 4625040 A CA 1254222 A1 EP 0237028 A1 JP 62265278 A	25-11-1986 16-05-1989 16-09-1987 18-11-1987
US 5945431	A	31-08-1999	AU 722650 B2 AU 1918797 A BR 9708068 A EP 0984967 A1 GB 2326412 A JP 2001515464 T CA 2250320 A1 WO 9734894 A1 CN 1218473 A ,B TW 480258 B ZA 9702292 A	10-08-2000 10-10-1997 04-01-2000 15-03-2000 23-12-1998 18-09-2001 25-09-1997 25-09-1997 02-06-1999 21-03-2002 16-10-1997
US 4614810	A	30-09-1986	AT 41773 T AU 570572 B2 AU 4629885 A CA 1240687 A1 DE 3569112 D1 DK 429585 A EP 0179254 A1 FI 853648 A IL 76194 A JP 61078778 A NO 853737 A NZ 213190 A PH 21253 A US 4625040 A ZA 8506907 A	15-04-1989 17-03-1988 10-04-1986 16-08-1988 03-05-1989 25-03-1986 30-04-1986 25-03-1986 30-06-1988 22-04-1986 25-03-1986 29-04-1988 31-08-1987 25-11-1986 25-03-1987
US 3192229	A	29-06-1965	NONE	
WO 0220530	A	14-03-2002	AU 8283301 A BR 0113606 A CA 2417594 A1 CZ 20030616 A3 EP 1317459 A1 NO 20031024 A WO 0220530 A1	22-03-2002 24-06-2003 14-03-2002 14-05-2003 11-06-2003 05-03-2003 14-03-2002

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

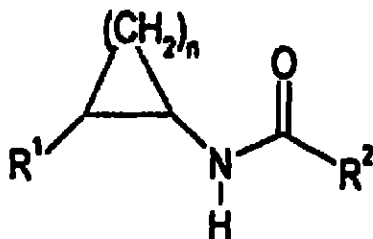
- (19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI
- (43) Fecha de Publicación Internacional
19 Febrero 2004 (19.02.2004)
PCT
- (10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/014842 A1
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 233/58; A61K 31/166,
A61P 9/00; C07D 263/34, 213/82,
C07D 263/34, 213/82, C07C
237/38, C07D 295/14
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/08104
- (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:
02017587 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);
BERLOW, Peter; Völklinger Weg 62, 60529 Frankfurt (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:

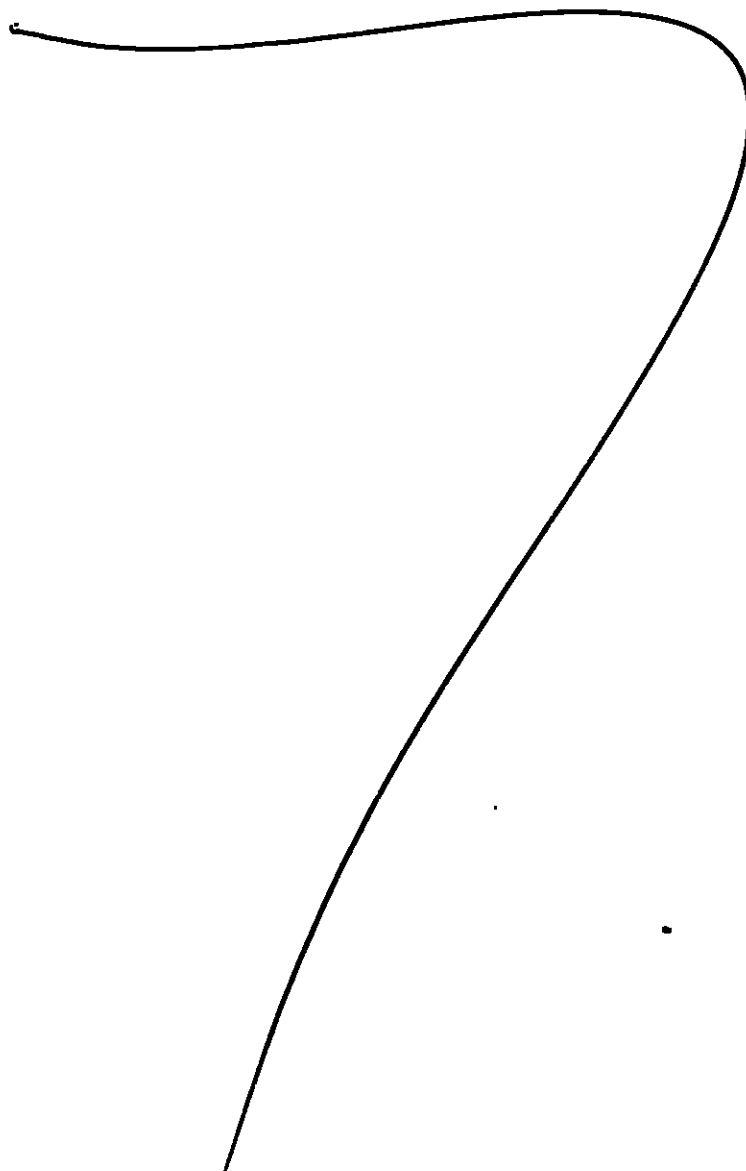
- con reporte de búsqueda internacional

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: ARILCICLOALQUILAMINAS ACILATADAS Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

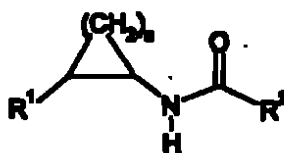


(57) Extracto: La presente invención se relaciona con arilcicloalquilaminas de la fórmula I, donde R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de fórmula I son compuestos valiables farmacológicamente activos que son útiles en el tratamiento de varios estados 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 farmacéuticos, y preparaciones farmacéuticas que los contienen.



Arilcicloalquilaminas aciladas y su uso como productos farmacéuticos

La presente invención se refiere a arilcicloalquilaminas aciladas de la fórmula I



5 en la que R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados más adelante. Los compuestos de la fórmula I son valiosos compuestos farmacéuticamente activos, que son de utilidad en el tratamiento de diversos estados patológicos, incluyendo trastornos cardiovascular-
 10 vasculares tales como aterosclerosis, trombosis, arteriopatía coronaria, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Regulan positivamente la expresión de la enzima óxido nítrico (NO)-sintasa endotelial y se pueden aplicar en afecciones en las que desea un incremento de la expresión de dicha enzima, o un nivel aumentado de NO, o la normalización de un nivel disminuido de NO. La invención se refiere, adicionalmente, a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuti-
 15 cas que los comprenden.

La NO-sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoen-
 20 zimas que producen óxido nítrico (NO) por oxidación de la arginina. El NO liberado endotelialmente es de importancia central en una serie de mecanismos cardiovasculares clave. Posee un efecto vasodilatador e inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células musculares lisas en la íntima.

La NO-sintasa endotelial está sometida a regulación fisiológica y fisiopatológica tanto a nivel de transcripción como de post-transcripción. La enzima ya presente en el endotelio puede sufrir una activación dependiente del calcio e independiente del calcio por fosforilación de aminoácidos específicos, pero también por interacciones directas
 25 con proteínas específicas. Estimulantes de esta liberación de NO, habitualmente transitoria, son arginina extracelular, 17- β -estrógeno y el estímulo mecánico ejercido sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (tensión de cizallamiento). Esta última da lugar, adicionalmente, a la regulación de eNOS a nivel de transcripción.
 30 De esta forma, por ejemplo, Sessa et al. (*Circ. Research* 74 (1994) 349) han podido obtener, por medio de entrenamiento de ejercicio y del aumento de la tensión de cizallamiento asociada con el mismo, un marcado incremento de eNOS.

No se ha demostrado de forma inequívoca que la regulación a nivel de post-transcripción sea relevante in vivo. De este modo, por ejemplo, la administración de una dosis elevada de arginina va seguida sólo de una mejoría transitoria de la vasorelajación dependiente del endotelio en pacientes con cardiopatía coronaria.

5 Por otra parte, está científicamente aceptada la importancia de la regulación positiva de la proteína eNOS. Existen, de esta forma, hallazgos que demuestran que las propiedades protectoras del inhibidor de la HMG-CoA-reductasa simvastatina se pueden atribuir, además del efecto hipolipemiante, también en parte a un incremento de la expresión de eNOS in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880). Se sabe, adicionalmente, que mutaciones puntuales únicas de la región 5'-
10 flanqueante del gen eNOS ("promotor eNOS") y la reducción de la velocidad de transcripción del gen eNOS asociada con las mismas, se asocia en la población japonesa a un incremento del riesgo de espasmos coronarios (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864).

15 En la actualidad, se supone, por tanto, que los mecanismos de transcripción y post-transcripción de la regulación de eNOS se ven gravemente alterados en un elevado número de trastornos, especialmente, en trastornos cardiovasculares. Incluso en etapas muy precoces de una extensa variedad de trastornos cardiovasculares, es posible que una disfunción de este tipo en el revestimiento endotelial de los vasos
20 sanguíneos conduzca a un déficit de NO bioactivo que, a medida que progresa en trastorno, se manifiesta como alteraciones fisiopatológicas y morfológicas mensurables. De este modo, etapas críticas de la aterogénesis precoz resultan aceleradas por un descenso de la liberación de NO endotelial tal como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y depósito de monocitos en la íntima
25 vascular, y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos que, a su vez, pueden conducir, a través de una disminución de la tensión de cizallamiento, a un descenso adicional de la liberación de NO endotelial y a un posterior deterioro de la patología. Dado que el NO endotelial es también vasodilatador, su disminución condu-
30 ce también con frecuencia a hipertensión que, como factor de riesgo independiente, puede causar daños adicionales a los órganos.

 El objetivo de un enfoque terapéutico al tratamiento de estos trastornos debe ser, en consecuencia, interrumpir esta cadena de acontecimientos mediante el aumento de la expresión de NO endotelial. Experimentos de transferencia de genes que con-
35 ducen, in vitro, a una sobre-expresión de NO-sintasa en vasos previamente dañados

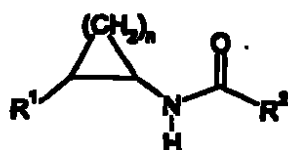
son, de hecho, capaces de contrarrestar los procesos descritos y constituyen, por lo tanto, evidencia de la corrección de este enfoque (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

En la bibliografía se dan a conocer algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden conducir a un efecto directo sobre la transcripción y expresión de eNOS. Sin embargo, las estatinas, que ya se han mencionado anteriormente, son las únicas sustancias para las que ha sido posible demostrar, hasta la fecha, un incremento de eNOS *in vivo* como efecto secundario. Pero, teniendo en consideración la conocida gama de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no está claro hasta qué punto este efecto está presente en una dosis toxicológicamente exenta de problemas.

Liao et al. reivindican en los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPasa y de agentes que influyen sobre la organización del citoesqueleto de actina para aumentar eNOS en las células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, ictus o hipertensión pulmonar, sin indicar, no obstante, una forma específica para conseguirlo.

Los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064565 y WO 02/064546 describen cicloalquenilaminas aciladas y benzo-condensadas que regulan positivamente la expresión de eNOS en células endoteliales y que son ingredientes farmacéuticamente activos útiles para el tratamiento de distintas enfermedades, pero sigue existiendo una necesidad de potenciadores adicionales de la expresión de eNOS con un favorable perfil de propiedades. La presente invención satisface esta necesidad, proporcionando los compuestos de la fórmula I y métodos para su uso.

La presente invención se refiere a arilcicloalquellaminas aciladas de la fórmula I,



en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier relación, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde en la fórmula I:

R¹ es arilo o heteroarilo, estando ambos no sustituidos o sustituidos con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en alquilo-C₁-C₆, halógeno, CF₃, alcoxi-C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-mercapto, -CN, COOR¹⁰, CONR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, S(O)_mR¹⁶ y S(O)₂NR¹⁶R¹⁷;

R^2 es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en:

- halógenos; $-CN$; NH_2 ; alquilo- C_1-C_{10} , alqueno- C_2-C_{10} , alquín- C_2-C_{10} , alcoxi- C_1-C_{10} ,
 5 alquil- C_1-C_{10} -amino y di(alquil- C_1-C_{10})amino no sustituidos y, al menos, monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en F, OH, alcoxi- C_1-C_6 , ariloxi, alquil- C_1-C_6 -mercapto, NH_2 , alquil- C_1-C_6 -amino y di(alquil- C_1-C_6)amino; alcano- C_3-C_8 -diilo; fenilo; heteroarilo; alquilo- C_1-C_4 sustituido con arilo o sustituido con heteroarilo; CF_3 ; NO_2 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil- C_1-C_{10})- $COO-$; $S(O)_mR^{20}$; SH; fenilamino;
 10 bencilamino; (alquil- C_1-C_{10})- $CONH-$; (alquil- C_1-C_{10})- $CO-N$ (alquilo- C_1-C_4)-; fenil- $CONH-$; fenil- $CO-N$ (alquil- C_1-C_4)-; heteroaril- $CONH-$; heteroaril- $CO-N$ (alquilo- C_1-C_4)-; (alquil- C_1-C_{10})- $CO-$; fenil- $CO-$; heteroaril- $CO-$; CF_3CO- ; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; $COOR^{21}$; $CONR^{22}R^{23}$; $C(NH)-NH_2$; $SO_2NR^{24}R^{25}$; $R^{26}SO_2NH-$; $R^{27}SO_2N$ (alquilo- C_1-C_6)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros,
 15 alifático, saturado o, al menos, monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , en donde dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado en dicho grupo arilo o heteroarilo que representa R^2 ;
 20 en donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R^2 , pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , OH, alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

25

R^{10} es H, alquilo- C_1-C_6 o bencilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

30 R^{11} se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo- C_1-C_6 que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos está no sustituido o porta uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

35

R¹² es H o alquilo-C₁-C₆;

R¹³ se selecciona del grupo consistente en:

- H; alquilo-C₁-C₆; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO-, y heteroaril-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -**
CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples
de estos sustituyentes;

R¹⁴ es H o alquilo-C₁-C₆;

10

R¹⁵ se selecciona del grupo consistente en:

alquilo-C₁-C₆; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

15

R¹⁶, independientemente de R¹¹, se define como R¹¹;

R¹⁷, independientemente de R¹², se define como R¹²;

20 R²⁰ se selecciona del grupo consistente en:

alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, OH, alcoxi-C₁-C₆, ariloxi, alquil-C₁-C₆-mercapto, alquil-C₁-C₆-amino y di(alquil-C₁-C₆)amino; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -
CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples
de estos sustituyentes;

25

R²¹ se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo-C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₆ y di(alquil-C₁-C₆)amino; aril-(alquilo-C₁-C₄)- y heteroaril-(alquilo-C₁-C₄)-, pudiendo estar los dos sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄ y di(alquil-C₁-C₆)amino;

30

35 R²² se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo-C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₆, di(alquil-C₁-C₆)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;

R²³ es H o alquilo-C₁-C₁₀;

R²⁴, independientemente de R²², se define como R²²;

R²⁵, independientemente de R²³, se define como R²³;

R²⁶, independientemente de R²⁰ se define como R²⁰;

R²⁷, independientemente de R²⁰, se define como R²⁰;

heteroarilo es un residuo de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o múltiples heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

n es 1, 2, 3 ó 4;

con la condición de que si R¹ es fenilo no sustituido, R² no puede ser fenilo no sustituido, 4-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 4H-tieno[3,2-b]-pirrol-5-ilo sustituido con cloro, tienilo no sustituido, naftiridinilo, piridinilo no sustituido, 3-hidroxi-4-metoxipiridin-2-ilo, 2,6-dicloropiridin-4-ilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.

Si grupos o sustituyentes en los compuestos de la fórmula I tales como, por ejemplo, arilo, heteroarilo, alquilo, etc. pueden estar presentes varias veces, todos ellos tienen, independientemente entre sí, los significados indicados y, por consiguiente, en cada caso individual, pueden ser idénticos o diferentes entre sí. Como ejemplo,

se puede mencionar el grupo di(alquil- C_1-C_{10})-amino, en el que los sustituyentes alquilo pueden ser idénticos o diferentes. Cuando un grupo en los compuestos de la fórmula I puede estar, al menos, monosustituido, o cuando porta uno o múltiples sustituyentes, puede estar sustituido, por ejemplo, con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes. Cuando un grupo está sustituido con dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes entre sí.

Los residuos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto es aplicable también a cuando forman parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alcoxi, grupos alcóxicarbonilo o grupos amino sustituidos, o cuando están sustituidos.

Ejemplos de grupos alquilo son 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. El término alquilo incluye, en este documento, también expresamente grupos cicloalquilo y grupos cicloalquil-alquilo (es decir, alquilo sustituido con cicloalquilo), conteniendo estos grupos al menos tres átomos de carbono. Ejemplos de estos residuos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o múltiples residuos alquilo- C_1-C_4 idénticos o diferentes, en particular, con metilo. Ejemplos de residuos cicloalquilo sustituidos son 4-metilciclohexilo, 4-terc-butil-ciclohexilo o 2,3-dimetil-ciclopentilo. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, el término alquilo incluye, en este documento, residuos alquilo no sustituidos, así como residuos alquilo que están sustituidos con uno o múltiples, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 residuos idénticos o diferentes, por ejemplo, grupos arilo. En residuos alquilo sustituidos, por ejemplo, arilalquilo-, hidroxialquilo- tales como hidroxialquilo- (C_1-C_3) , o alcóxialquilo- tales como alquil- C_1-C_4 -O-alquilo- (C_1-C_3) -, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son 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 o 3-butinilo. El término alquenilo incluye expresamente también, en este documento, grupos cicloalquenilo y grupos cicloalquenil-alquilo (es decir, alquilo sustituido con cicloalquenilo), grupos que contienen al menos tres átomos de carbono. Ejemplos de residuos cicloalquenilo son ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Todos los grupos cicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o múltiples residuos alquilo- C_1-C_4 idénticos o diferentes, en particular, con metilo. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, los términos alquenilo y

alquinilo incluyen también, en este documento, residuos alquenilo y alquinilo no sustituidos, así como residuos alquenilo y alquinilo que están sustituidos con uno o múltiples, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 residuos idénticos o diferentes, por ejemplo, grupos arilo. En residuos alquenilo y alquinilo sustituidos, por ejemplo, aril-alquenilo-, hidroxialquenilo- tales como hidroxialquenilo-(C₂-C₃), o alcoxi-alquenilo tales como alquil-C₁-C₃-O-(alquenilo-C₂-C₄)-, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

Ejemplos de alcano-C₃-C₆-diilo son grupos -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Si no se indica lo contrario, los residuos fenilo, residuos naftilo e indanilo, y residuos heterocíclicos (incluidos los residuos heteroarilo) anteriormente mencionados pueden ser no sustituidos o pueden portar uno o múltiples, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 de los sustituyentes indicados en la anterior definición, pudiendo estar estos sustituyentes presentes en cualquier posición deseada. Si en los compuestos de la fórmula I se encuentran presentes grupos nitro como sustituyentes, en una realización preferida de la invención, en total sólo hasta dos grupos nitro están presentes en la molécula. En residuos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, la posición 3 o la posición 4. En residuos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En residuos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en posición 2,3,4, posición 2,3,5, posición 2,3,6, posición 2,4,5, posición 2,4,6 o posición 3,4,5. En residuos fenilo tetrasustituidos, los sustituyentes pueden estar en posición 2,3,4,5, posición 2,3,4,6 o posición 2,3,5,6. Tolilo (= metilfenilo) puede ser 2-tolilo, 3-tolilo o 4-tolilo. Naftilo puede ser 1-naftilo o 2-naftilo. En residuos 1-naftilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en posición 2, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8; en residuos 2-naftilo monosustituidos, puede estar en posición 1, posición 3, posición 4, posición 5, posición 6, posición 7 o posición 8. En residuos naftilo superiormente sustituidos, por ejemplo, residuos 1-naftilo o residuos 2-naftilo portadores de dos o tres sustituyentes, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada. Los residuos indanilo incluyen residuos indan-1-ilo y residuos indan-2-ilo, que pueden estar no sustituidos o portar uno o múltiples de los sustituyentes indicados. En caso que los residuos indanilo estén sustituidos, el o los sustituyentes pueden estar presentes en cualquiera de las posiciones posibles.

A menos que se indique lo contrario, los residuos heteroarilo y los residuos heterocíclicos derivan, preferentemente, de heterociclos que contienen 1, 2, 3 ó 4

heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes; más preferentemente, derivan de heterociclos que contienen 1, 2 ó 3, en particular, 1 ó 2 heteroátomos, que pueden ser idénticos o diferentes. A menos que se indique lo contrario, los heterociclos pueden ser monocíclicos o policíclicos, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Prefe-

5 rentemente, son monocíclicos o bicíclicos. El número de miembros de anillo es, preferentemente, 5, 6, 8, 9 ó 10. Los anillos individuales son, preferentemente, anillos de 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. Ejemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos, a partir de los cuales pueden derivar residuos que aparecen en los compuestos de la fórmula I, son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol,

10 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, benzotio-

15 feno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, benzimidazol, 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 forma dihidro o en forma tetrahidro), o en forma insaturada al máximo o en forma aromática, con la condi-

20 ción de que las correspondientes formas sean conocidas y estables. El término "arilo" y el término "heteroarilo", como se usan en este documento, comprenden residuos bicíclicos en los que ambos ciclos son aromáticos, así como residuos bicíclicos en los que sólo un ciclo es aromático. Heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, los heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolino y tiomorfolino. El

25 grado de saturación de los grupos heterocíclicos está indicado en sus definiciones individuales. Los heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dobles enlaces dentro del sistema de anillo. En particular, los anillos de 5 miembros y de 6 miembros pueden ser también aromáticos.

Los residuos derivados de los mencionados heterociclos pueden estar unidos a

30 través de cualquier átomo de carbono adecuado. Los residuos derivados de heterociclos de nitrógeno que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo, tales como residuos pirrol, imidazol, pirrolidina, morfolino o piperazina, también pueden estar unidos a través de un átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el correspondiente residuo heterocíclico está unido a un átomo de

35 carbono. Por ejemplo, un residuo tienilo puede estar presente como residuo 2-tienilo o

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

En el caso de que un grupo heterocíclico esté sustituido, puede portar uno o
10 múltiples, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes idénticos o diferentes. Los sustituyentes en heterocidos pueden estar presentes en cualquier posición deseada, por ejemplo, en un residuo 2-tienilo o residuo 2-furilo en posición 3 y/o en posición 4 y/o posición 5, en un residuo 3-tienilo o residuo 3-furilo en posición 2 y/o en posición 4 y/o en posición 5, en un residuo 2-piridinilo en posición 3 y/o en posición 4 y/o en posición 5
15 y/o en posición 6, en un residuo 3-piridinilo en posición 2 y/o en posición 4 y/o en posición 5 y/o en posición 6, en un residuo 4-piridinilo en posición 2 y/o en posición 3 y/o en posición 5 y/o en posición 6. Heterocidos de nitrógeno adecuados pueden estar también presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias que contienen un ión conjugado, derivado de un ácido farmacéuticamente aceptable. De este modo, por
20 ejemplo, puede haber presentes restos de piridina en forma de N-óxidos de piridina.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor o cloro.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de la fórmula I, todos ellos independientemente entre sí, pueden tener configura-
25 ción S o configuración R. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereoisómeros posibles y mezclas de dos o múltiples estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, en todas las relaciones. De esta manera, compuestos de la presente invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, como antípodas tanto levo-
30 rotatorias como dextro-rotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros, en todas las relaciones. En lo que respecta al isomerismo cis/trans que también se produce, por ejemplo, en el anillo cicloalquilo en la fórmula I, en relación con la posición relativa de los residuos R^1 y R^2 -CO-NH-, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas, en todas las rela-
35 ciones. Todas estas formas son objeto de la presente invención. La preparación de

estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, por la separación de una mezcla por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereo-químicamente uniformes para la síntesis, o por síntesis estereoselectiva. De manera opcional, se puede llevar a cabo una derivatización antes de la separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede efectuar en la etapa de los compuestos de la fórmula I, o en la etapa de un intermedio, durante la síntesis, o en la etapa de un compuesto de partida. La presente invención incluye, también, todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula I.

En el caso en que los compuestos de fórmula I contienen uno o múltiples grupos ácidos o básicos, la invención comprende, igualmente, sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular, sus sales farmacéuticamente utilizables. De este modo, los compuestos de la fórmula I que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y se les puede usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, en forma de sales de metal alcalino, sales de metal alcalino-térreo o como sales de amonio. Ejemplos de estas sales incluyen sales sódicas, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales como amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Pueden estar presentes compuestos de la fórmula I que contienen uno o múltiples grupos básicos, es decir, grupos que pueden ser protonados, y se les puede utilizar de acuerdo con 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 naftaleno-disulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, 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 los expertos en la técnica. Si los compuestos de la fórmula I contienen, simultáneamente, grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención incluye también, además de las formas de sales mencionadas, sales internas o betaínas (iones bipolares). Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener por métodos convencionales, conocidos por los expertos en la técnica tales como, por ejemplo, hacer contactar el compuesto de la fórmula I con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o diluyente, o por intercambio de aniones o intercambio de catio-

nes de otras sales. La presente invención incluye también todas las sales de los compuestos de la fórmula I que, debido a baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para ser utilizados en productos farmacéuticos, pero que se pueden usar, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye, adicionalmente, todos los solvatos de compuestos de la fórmula I, por ejemplo, hidratos y aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de la fórmula I, así como derivados y profármacos de compuestos de la fórmula I que contienen grupos fisiológicamente tolerables y escindibles, por ejemplo, ésteres, amidas y compuestos en los que el grupo N-H representado en la fórmula I está sustituido con un grupo N-alquilo tal como N-metilo, o con un grupo N-acilo tal como N-acetilo o N-argininilo, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables formadas en grupos funcionales presentes en el grupo N-acilo.

En realizaciones preferidas de la presente invención, uno o múltiples de los restos estructurales en los compuestos de la fórmula I, incluidos el número n, los grupos R^1 y R^2 y los otros grupos presentes en los compuestos de la fórmula I, de manera independiente entre sí, tienen los siguientes significados preferidos, significados más preferidos, significados todavía más preferidos o significados especialmente preferidos.

R^1 es, preferentemente, fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde los dos están no sustituidos o están sustituidos con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, por ejemplo, sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo- C_1-C_4 , alcoxi- C_1-C_4 , CF_3 , halógenos y alquil- $C_1-C_4-S(O)_m$. Más preferentemente, R^1 es fenilo, tienilo o piridinilo, en particular, fenilo, todos los cuales están no sustituidos o sustituidos con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en alquilo- C_1-C_3 , CF_3 y halógenos.

R^2 es, preferentemente, arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en: halógenos; $-CN$; NH_2 ; alquilo- C_1-C_6 , alquenilo- C_2-C_6 , alquinilo- C_2-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , alquil- C_1-C_6 -amino y di(alquil- C_1-C_6)amino no sustituidos o, al menos, monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en F, OH, alcoxi- C_1-C_6 , fenoxi, alquil- C_1-C_6 -mercapto, NH_2 , alquil- C_1-C_6 -amino y di(alquil- C_1-C_6)amino; alcano- C_3-C_6 -diilo; fenilo; heteroarilo; alquilo- C_1-C_2 sustituido con fenilo o heteroarilo; CF_3 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil- C_1-C_6)-COO; $S(O)_m$ -alquilo- C_1-C_6 , que puede estar, opcionalmente, sustituido con OH o alcoxi- C_1-C_6 ; $S(O)_m$ -fenilo; $S(O)_m$ -

heteroarilo; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil-C₁-C₈)-CONH; (alquil-C₁-C₈)-CON-(alquilo-C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CON-(alquilo-C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CON-(alquilo-C₁-C₄)-; (alquil-C₁-C₈)-CO-; fenil-CO-; heteroaril-CO-; CF₃-CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO-(alquilo-C₁-C₈); -CONH₂; -CONH-(alquilo-C₁-C₈); -CON-(di(alquilo-C₁-C₈)); C(NH)-NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH-(alquilo-C₁-C₈); -SO₂NH-(fenilo); -SO₂N-(di(alquilo-C₁-C₈)); alquil-C₁-C₈-SO₂NH-; (alquil-C₁-C₈)-SO₂N-(alquilo-C₁-C₈)-; fenil-SO₂NH-; fenil-SO₂N-(alquilo-C₁-C₈)-; heteroaril-SO₂NH-; heteroaril-SO₂N-(alquilo-C₁-C₈)-; y un residuo de heterociclo de 5 a 7 miembros, mononuclear, alifático, saturado o, al menos, monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, en donde dicho heterociclo puede estar, opcionalmente, condensado a dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R²; en donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R², pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, OH, alcoxi-C₁-C₃, y CF₃.

R² es, más preferentemente, fenilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo consistente en: halógenos; -CN; NH₂; alquilo-C₁-C₈, alquenilo-C₂-C₆, alquini-C₂-C₆, alcoxi-C₁-C₃, alquil-C₁-C₄-amino y di(alquil-C₁-C₄)amino no sustituidos o, al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₃, alquil-C₁-C₃-mercapto y NH₂; alcan-C₃-C₅-diilo; fenilo; heteroarilo; alquilo-C₁-C₂ sustituido con fenilo o sustituido con heteroarilo; CF₃; OH; (alquil-C₁-C₄)-COO; S(O)_m-alquilo-C₁-C₄; (alquil-C₁-C₄)-CONH-; (alquil-C₁-C₄)-CON-(alquilo-C₁-C₄)-; (alquil-C₁-C₄)-CO-; fenil-CO-; heteroaril-CO-; CF₃-CO-; -OCH₂O-; OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COO-(alquilo-C₁-C₈); -CONH₂; -CONH-(alquilo-C₁-C₄); -CON-(di(alquilo-C₁-C₄)); C(NH)NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH-(alquilo-C₁-C₄); -SO₂NH-(fenilo); -SO₂N-(di(alquilo-C₁-C₄)); (alquil-C₁-C₄)-SO₂NH-; (alquil-C₁-C₄)-SO₂N-(alquilo-C₁-C₄)-; y un residuo de un heterociclo de 5 a 7 miembros, mononuclear, alifático, saturado o, al menos, monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, en donde dicho heterociclo puede estar opcional-

mente condensado a dicho grupo fenilo o grupo heteroarilo que representa R^2 , en donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o grupo heteroarilo que representa R^2 , pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , OH, alcoxi- C_1-C_3 , y CF_3 .

R^2 es, todavía más preferentemente, fenilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en: F; Cl; Br; alquilo- C_1-C_3 ; alcoxi- C_1-C_3 -metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo-; CF_3 ; alcan- C_3-C_6 -diilo; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo-; OH; alcoxi- C_1-C_3 ; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil- C_1-C_4)-COO; alquil- C_1-C_3 -mercapto; fenilmercapto; alquil- C_1-C_3 -sulfonilo; fenilsulfonilo; NH_2 ; alquil- C_1-C_4 -amino; di(alquil- C_1-C_4)-amino; (alquil- C_1-C_3)-CONH-; (alquil- C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil- C_1-C_3)-CO-; fenil-CO-; $-OCH_2O$ -; $-OCF_2O$ -; $-CH_2CH_2O$ -; COO-(alquilo- C_1-C_4); $-CONH_2$; $-CONH$ -(alquilo- C_1-C_4); $-CON$ -(di(alquilo- C_1-C_4))); $-CN$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH$ -(alquilo- C_1-C_4); $-SO_2N$ -(di(alquilo- C_1-C_4))); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; en donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que se encuentran opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o grupo heteroarilo que representa R^2 , pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , OH, alcoxi- C_1-C_3 , y CF_3 .

De forma muy preferida, R^2 se selecciona del grupo consistente en 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi- C_1-C_3)-fenilo, 4-trifluoro-metoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzimidazol-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-il-metil)-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-dimetil-aminopiridin-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpiridin-3-ilo, 2-metil-1H-benzimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzimidazol-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-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-dimetilamino-fenilo, 3H-benzimidazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 3-metilsulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metilsulfonilamino-fenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-(morfolin-4-il)-fenilo, 3-(piperidin-1-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanil-pirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metilsulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoi-fenilo, 4-metil-3-metilamino-fenilo, 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-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-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-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-metoxycarbonilfenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 3-etoxycarbonilfenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, 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-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-triclorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 2-aminofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2-acetoxi-4-metilfenilo, 2-acetoxi-4-etoxifenilo, 2-acetoxi-4-metoxifenilo, 4-trifluoro-metilsulfanil-fenilo, naftalen-2-ilo, 1,1-dimetilindan-4-ilo, 3-isobutiril-aminofenilo, 3-(2,2-dimetilpropionilamino)-fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 3-bromo-5-metiltiofen-2-ilo, 3-cloro-6-fluorobenzo[b]tiofen-2-ilo y 3,4-diclorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

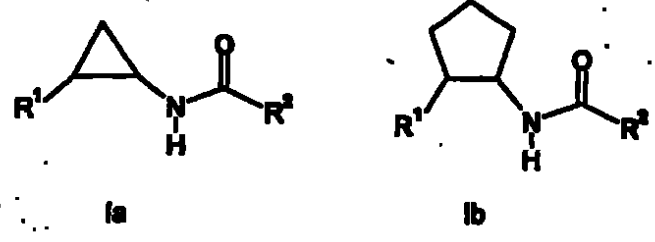
Heteroarilo es, preferentemente, un residuo de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, más preferentemente, de un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S. De manera todavía más preferente, heteroarilo se se-

lecciona del grupo consistente en furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indolilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo e indazolilo, en particular,
5 del grupo consistente en furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridinilo y pirimidinilo.

Arilo es, preferentemente, fenilo.

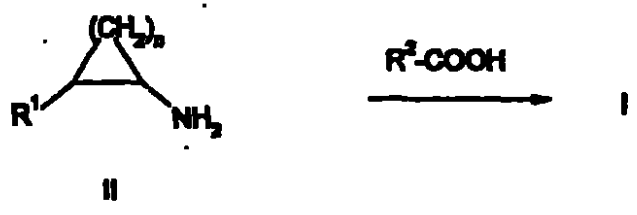
m es, preferentemente, 0 ó 2.

n es, preferentemente, 1 ó 3, más preferentemente, 1. Es decir, en realizaciones preferidas de la invención, los compuestos de la fórmula I son arilcicloalquilaminas aciladas de la fórmula Ia, es decir, 2-arilciclopropilaminas aciladas, o de la fórmula Ib, es decir, 2-arilciclopentilaminas aciladas. En los compuestos de las fórmulas Ia y Ib los residuos R¹ y R² pueden tener cualquiera de los significados generales o específicos indicados anteriormente o más adelante. En los compuestos de la fórmula Ia, los grupos R¹ y R²-CO-NH- están preferentemente presentes en posición trans con respecto a los demás.



Compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos compuestos en los que uno, algún o todos los restos y grupos estructurales contenidos en los mismos tienen los significados preferidos, significados más preferidos, significados todavía más preferidos o significados muy preferidos anteriormente descritos, todas las combinaciones de estos significados preferidos etc. y/o de significados específicos de un grupo que es objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de la fórmula I, la presente invención incluye también todas las formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las relaciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo se puede preparar, por ejemplo, por medio de un procedimiento que comprende la acilación de una arilcicloalquilamina de la fórmula II con un ácido carboxílico de la fórmula R²-COOH o un derivado del mismo, procedimiento que también es objeto de la presente invención.



Derivados adecuados de los ácidos carboxílicos de la fórmula $\text{R}^2\text{-COOH}$ son, por ejemplo, cloruros de ácido carboxílico, ésteres incluidos ésteres de alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, tales como ésteres metílicos o ésteres etílicos, ésteres arílicos opcionalmente sustitui-

5 dos tales como ésteres fenílicos o ésteres nitrofenílicos, o ésteres activados, o anhídridos o anhídridos mixtos. En los compuestos de la fórmula II y en los ácidos carboxílicos de la fórmula $\text{R}^2\text{-COOH}$ y sus derivados, los grupos R^1 y R^2 y el número n poseen los significados anteriormente indicados con respecto a los compuestos de la fórmula I, o, adicionalmente, grupos funcionales pueden estar presentes en forma pro-

10 tegida o en forma de un precursor. Por ejemplo, cuando se prepara un compuesto de la 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 terc-butílico o éster bencilico, en lugar del grupo ácido carboxílico libre, o como un grupo amino acilado tal como un

15 grupo terc-butoxi-carbonilamino o un grupo benciloxi-carbonilamino en lugar del grupo amino libre, y sólo después de la acilación, se liberen los grupos finales deseados por desprotección. Los expertos en la técnica conocen estrategias adecuadas de grupos protegidos que se pueden utilizar en la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Un ejemplo de un grupo precursor de un grupo funcional es el grupo nitró, que se puede

20 convertir en grupo amino por reducción, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, después de la reacción de acilación.

Las reacciones de acilación se pueden llevar a cabo bajo condiciones convencionales, 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

25 ro 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, adicionalmente, una mezcla de dos o múltiples disolventes o diluyentes. Dependiendo del caso individual, puede ser conveniente lle-

30 var a cabo la reacción en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido sódico, carbonato sódico o hidrógenocarbonato sódico, o de una base

orgánica tal como trietilamina, etildiisopropilamina, N-etilmorfolino o piridina, y/o en presencia de un catalizador de acilación tal como 4-dimetilaminopiridina.

Si se utiliza un ácido carboxílico de la fórmula $R^2\text{-COOH}$ en la acilación de un compuesto de la fórmula II, a menudo resulta conveniente activar el ácido o una sal del mismo con un agente de condensación o agente de acoplamiento, por ejemplo, un agente como los habitualmente utilizados en la química de péptidos para la formación de enlaces amida. Ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados son carbodiimidas tales como diciclohexil-carbodiimida o diisopropil-carbodiimida, TOTU, es decir, tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metil)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, HATU, es decir, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, ésteres de ácido clorofórmico tales como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, cloruro de tosilo, anhídrido de ácido propil-fosfónico o carbonil-diimidazol. Dependiendo del caso individual, la temperatura de reacción adecuada puede encontrarse dentro de un amplio intervalo. Por ejemplo, cuando se emplea en la reacción de acilación un ácido carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento o un cloruro de ácido carboxílico, la reacción se puede llevar a cabo, con frecuencia, a temperatura ambiente.

A continuación de la reacción de acilación, además de la anteriormente citada desprotección de los grupos protegidos o la conversión de un grupo precursor en el grupo final deseado, se pueden llevar a cabo funcionalizaciones o modificaciones opcionalmente adicionales de los compuestos obtenidos y grupos funcionales adecuados se pueden, por ejemplo, esterificar, amidar, transesterificar, hidrolizar, alquilar, sulfonilar, acilar, reducir, oxidar, convertir en una sal o someter a otras reacciones.

Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula I están disponibles en el comercio, o se pueden preparar de acuerdo o de forma análoga a procedimientos de la bibliografía, como se describe, por ejemplo, en Aggarwal et al., Organic Letters 3 (2001), 2785; Wiehl et al., Chem. Ber. 119 (1986) 2668; Brown et al., Tetrahedron 43 (1987) 4071; documento US 6008240; o Coutts et al., Cell. Mol. Neurobiol. 7 (1987) 271).

Todas las reacciones para la síntesis de compuestos de la fórmula I son en sí bien conocidas para los expertos en la técnica y se pueden llevar a cabo bajo condiciones convencionales, de acuerdo con o de forma análoga a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry = Métodos de Química Orgánica), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. Como se ha mencio-

nado anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso individual, con el fin de evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de la fórmula I, en cualquier etapa de la reacción puede ser necesario o conveniente bloquear temporalmente grupos funcionales mediante la introducción de 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 la reacción, se convierten en los grupos funcionales deseados. Estas estrategias de síntesis y grupos protectores y precursores, que son adecuados en un caso individual, son conocidos por los expertos. Si se desea, los compuestos de la fórmula I se pueden purificar por procedimientos habituales de purificación, por ejemplo, por recristalización o cromatografía.

Los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacéuticamente activos útiles, que regulan positivamente la expresión de la NO-sintasa endotelial y que se pueden utilizar como medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, se entiende que tratamiento comprende tanto la terapia, incluido el alivio y curación, de síntomas de la enfermedad, como la prevención o profilaxis de los síntomas de la enfermedad, tales como, por ejemplo, la prevención de la aparición de síntomas de la enfermedad asmática o la prevención del infarto de miocardio, o del re-infarto de miocardio, en pacientes pertinentes. Las enfermedades o síntomas de las enfermedades pueden ser agudos o crónicos.

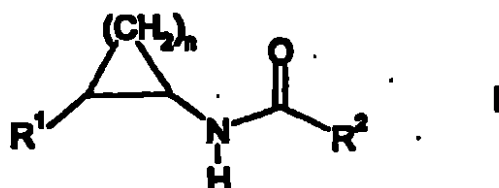
Enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la fórmula I incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ictus, trombosis, arteriopatía oclusiva periférica (PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, re-estenosis, lesión endotelial tras PTCA, hipertensión, incluidas hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión reno-vascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil y arritmia ventricular. Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I reducen el riesgo cardiovascular de la mujer postmenopáusica y en la mujer que utiliza contraceptivos. Los compuestos de la fórmula I se pueden utilizar, adicionalmente, en el tratamiento, es decir, terapia y prevención, de la diabetes y de las complicaciones diabéticas (nefropatía, retinopatía), angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis del hígado, osteoporosis, rendimiento limitado de la memoria o capacidad limitada de aprendizaje. Indicaciones preferidas son angina de pecho estable, cardiopatía coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes.

Los compuestos de la fórmula I se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferentemente, con compuestos capaces de potenciar el efecto de los compuestos de la fórmula I. Ejemplos de estos compuestos adicionales incluyen estatinas; inhibidores de la ECA; antagonistas de AT1; inhibi-
5 dores de la argininasa; inhibidores de PDE V; antagonistas del calcio; alfa-bloqueadores; beta-bloqueadores; tiamazol (metimazol) y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular, vitamina C y vitamina B6; niacina.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se
10 pueden administrar a animales, preferentemente, a mamíferos y, en particular, a seres humanos, como productos farmacéuticos en sí mismos, en mezclas de ellos o en forma de preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, objetos adicionales de la presente invención son también los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente
15 aceptables para uso como productos farmacéuticos, su uso como agentes estimulantes de la transcripción o agentes reguladores positivos de la NO-sintasa endotelial, por ejemplo, en situaciones en las que se desea un incremento de la expresión de dicha enzima, o un nivel aumentado de NO, o la normalización de un nivel reducido 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
20 medicamentos para estos propósitos. Adicionalmente, objeto de la presente invención son preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o múltiples sustancias portadoras o vehículos farmacéuticamente aceptables, y/o aditi-
25 vos o excipientes.

Objeto de la presente invención son también aquellos compuestos de la fórmula I que ya son conocidos por sí mismos y que se excluyen por renuncia de los compuestos de la fórmula I anteriormente definidos, que se reivindican como compuestos en sí mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como agente es-
30 timulante de la transcripción o agente regulador positivo de la NO-sintasa endotelial, para usar como productos farmacéuticos y para usar en el tratamiento de la enfermedad anteriormente mencionada, y preparaciones farmacéuticas que comprenden una dosis efectiva de al menos uno de estos compuestos excluidos y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Todas las
35 declaraciones, previas y siguientes, relativas, por ejemplo, a los compuestos de la fór-

mula I para usar como producto farmacéutico, son explícitamente aplicables también a estos compuestos excluidos. De esta forma, por ejemplo, objeto de la presente invención son arilcicloalquilaminas aciladas de la fórmula I,



5 en cualquiera de sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier relación, y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde, en la fórmula I:

R¹ es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o están sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo-C₁-C₈,
 10 halógeno, CF₃, alcoxi-C₁-C₈, alquil-C₁-C₈-mercapto, -CN, COOR¹⁰, CONR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, S(O)ₘR¹⁵ y S(O)₂NR¹⁶R¹⁷;

R² es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo consistente en:

15 halógenos; -CN; NH₂; alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquínilo-C₂-C₁₀, alcoxi-C₁-C₁₀, alquil-C₁-C₁₀-amino y di(alquil-C₁-C₁₀)amino no sustituido o, al menos, monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en F, OH, alcoxi-C₁-C₈, ariloxi, alquil-C₁-C₈-mercapto, NH₂, alquil-C₁-C₈-amino y di(alquil-C₁-C₈)amino; alcan-C₃-C₅-diilo; fenilo; heteroarilo; alquilo-C₁-C₄ sustituido con arilo o sustituido con heteroarilo;
 20 CF₃; NO₂; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil-C₁-C₁₀)-COO-; S(O)ₘR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil-C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil-C₁-C₁₀)-CO-N-(alquilo-C₁-C₄)-; fenil-CONH-; fenil-CO-N-(alquilo-C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CO-N-(alquilo-C₁-C₄)-; (alquil-C₁-C₁₀)-CO-; fenil-CO-; heteroaril-CO-; CF₃-CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; C(NH)-NH₂; SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-
 25 (alquilo-C₁-C₈)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, alifático, saturado o, al menos, monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, en donde este heterociclo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, en donde dicho heterociclo
 30 puede estar, opcionalmente, condensado en dicho grupo arilo o heteroarilo que representa R²; en donde todos los grupos arilo, heteroarilo, que contienen arilo, que contie-

nen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R^2 , pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , OH, alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

5

R^{10} es H, alquilo- C_1-C_6 o bencilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

10 R^{11} se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo- C_1-C_6 que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos está no sustituido o porta uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

15

R^{12} es H o alquilo- C_1-C_6 ;

R^{13} se selecciona del grupo consistente en:

20 H; alquilo- C_1-C_6 ; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO- y heteroaril-CO- no sustituidos o sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 , en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

R^{14} es H o alquilo- C_1-C_6 ;

25

R^{15} se selecciona del grupo consistente en:

alquilo- C_1-C_6 ; CF_3 ; y fenilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 , en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

30

R^{16} , independientemente de R^{11} , se define como R^{11} ;

R^{17} , independientemente de R^{12} , se define como R^{12} ;

35 R^{20} se selecciona del grupo consistente en:

alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, OH, alcoxi-C₁-C₈, ariloxi, alquil-C₁-C₈-mercapto, alquil-C₁-C₈-amino y di(alquil-C₁-C₈)amino; CF₃; y fenilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -

5 CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

R²¹ se selecciona del grupo consistente en:

10 H; alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₈ y di(alquil-C₁-C₈)amino; aril-(alquilo-C₁-C₄)- y heteroaril-(alquilo-C₁-C₄)-, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alcoxi-C₁-C₄ y di(alquil-C₁-C₈)amino;

15 R²² se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₈, di(alquilo-C₁-C₈)amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente

20 en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;

R²³ es H o alquilo-C₁-C₁₀;

25 R²⁴, independientemente de R²², se define como R²²;

R²⁵, independientemente de R²³, se define como R²³;

R²⁶, independientemente de R²⁰, se define como R²⁰;

30 R²⁷, independientemente de R²⁰, se define como R²⁰;

heteroarilo es un residuo de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o múltiples heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S;

35

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 1, 2, 3 ó 4;

para ser usado como producto farmacéutico.

Con respecto a los compuestos de la fórmula I para ser usados como productos farmacéuticos, son aplicables todas las explicaciones mencionadas anteriormente
10 con respecto a los compuestos de la fórmula I en sí mismos. De este modo, un objeto adicional de la invención son también los compuestos de la fórmula I para ser usados como productos farmacéuticos, en los que uno o múltiples, incluidos, todos los grupos y números en la definición de los compuestos tienen significados preferidos, significados más preferidos, significados todavía más preferidos o significados muy preferidos,
15 o un significado específico.

Los productos farmacéuticos según la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones acuosas, alcohólicas u oleosas, o por vía
20 rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración se puede llevar a cabo también por vía parenteral, por ejemplo, subcutánea, intramuscular o intravenosa, en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, vaporizadores y sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de nebulizadores nasales o mezclas de aerosol o,
25 por ejemplo, microcápsulas, implantes o bastoncillos. La forma de administración preferida depende, entre otros factores, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.

La cantidad de un compuesto de la fórmula I y/o de su sal farmacéuticamente aceptable en las preparaciones farmacéuticas oscila, normalmente, desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 800 mg, preferentemente, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 500 mg, en particular desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 200 mg por dosis, pero, dependiendo del tipo de preparación farmacéutica, puede ser también mayor. Las preparaciones farmacéuticas comprenden, habitualmente, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 90% en peso de compuestos de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables. La
35

producción de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera en sí conocida. A este efecto, uno o múltiples compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o múltiples sustancias portadoras farmacéuticas, sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que poseen acción terapéutica o profiláctica, se llevan a una forma de administración adecuada o forma de dosificación que, entonces, se puede usar como producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con 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 supositorios comprende, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Sustancias portadoras adecuadas para la preparación de soluciones, por ejemplo, soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro sódico, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También resulta posible liofilizar los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y utilizar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para producir preparaciones para inyección o infusión. Vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o bastoncillos son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además del o de los compuestos de la invención y sustancias de vehículo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener también aditivos tales como, por ejemplo, sustancias de carga, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizadores, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizadores, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizadores, agentes para alcanzar un efecto depot, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto de la fórmula I a administrar y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo depende del caso individual y debe estar adaptada, como es habitual, a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. De esta forma, depende de la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, así como del sexo, edad, peso y capacidad de respuesta individual del ser humano o animal a tratar, de la eficacia y duración de acción de los compuestos usados, de si el uso es para la terapia para una enfermedad aguda o crónica, o profiláctico, o de si, además

de los compuestos de la fórmula I, se administran otros compuestos activos adicionales. En general, resulta apropiada una dosis diaria desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg/kg, preferentemente, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, en particular, desde aproximadamente 0,3 hasta aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos, mg por kg de peso corporal), para administrar a un adulto con un peso de aproximadamente 75 kg y obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar como una dosis única o, en particular, cuando se administran cantidades mayores, se puede dividir en varias, por ejemplo, dos, tres o cuatro dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la fórmula I se pueden usar también con propósitos diferentes de los anteriormente indicados. Ejemplos no limitantes incluyen propósitos diagnósticos tales como el uso en el examen de muestras de células o tejidos, uso como herramientas bioquímicas y uso como intermedios para la preparación de compuestos adicionales, por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos.

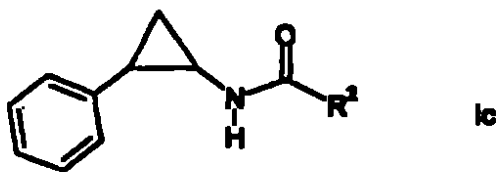
Ejemplos

Procedimiento general de síntesis para las acilaciones de arilciclopropilaminas

Se agregaron 304 mg (0,928 mmol, 1,05 equivalentes) de TOTU y 323 μ l (1,857 mmol, 2,1 equivalentes) de etildisopropilamina a 0,973 mmol (1,0 equivalente) del correspondiente ácido carboxílico en 2 ml de dimetilformamida absoluta a 0°C, y la mezcla se agitó durante 20 min a 0°C. Subsiguientemente, se agregaron 0,884 mmol (1,0 equivalente) del correspondiente hidrocloreto de arilcicloalquilamina, disueltos en 2 ml de dimetilformamida absoluta, y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C y durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con 20 ml de acetato etílico y la solución resultante se lavó con 20 ml de solución acuosa al 5% de hidrógenocarbonato sódico y 20 ml de una solución acuosa al 5% de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre Chromabond XTR y se evaporó. El producto bruto obtenido se purificó por HPLC de preparación (RP-18, acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,1%).

De acuerdo con el procedimiento anterior, partiendo de trans-2-fenilciclopropilamina racémica y del correspondiente ácido carboxílico de la fórmula R²-COOH, se prepararon las N-(trans-2-fenilciclopropil)-carboxamidas de la fórmula Ic

27



5 enumeradas en la Tabla 1. En la Tabla 1 se indican, además de los características del residuo R², los Índices de masa del pico (M+H)⁺ en los espectros de masa (MS) obtenidos de los compuestos preparados, y los tiempos de retención RT (en minutos) de HPLC.

Método A de HPLC

10 Columna: YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2 mm, 4 µ; temperatura: 30°C; caudal: 1.000 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + HCOOH al 0,05%; eluyente B: agua + HCOOH al 0,05%; gradiente: tiempo 0,00 min: 10% de eluyente A + 90% de eluyente B, tiempo 2,50 min: 95% de eluyente A + 5% de eluyente B, tiempo 3,30 min: 95% de eluyente A + 5% de eluyente B, tiempo 3,35 min: 10% de eluyente A + 90% de eluyente B.

Método B de HPLC

15 Columna: Merck Purospher Star, 55 x 2 mm, 3 µ; temperatura: temperatura ambiente; caudal: 0,45 ml/min; eluyente A: acetonitrilo + HCOOH al 0,1%; eluyente B: agua + HCOOH al 0,1%; gradiente: tiempo 0,00 min: 5% de eluyente A + 95% de eluyente B, tiempo 5,00 min: 95% de eluyente A + 5% de eluyente B, tiempo 7,00 min: 95% de eluyente A + 5% de eluyente B, tiempo 8,00 min: 5% de eluyente A + 95% de eluyente B.

20

Método C de HPLC

25 Columna: YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2 mm, 3 µ; temperatura ambiente; caudal: 1.000 ml/min; eluyente A: acetonitrilo; eluyente B: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%; gradiente: tiempo 0,00 min: 10% de eluyente A + 90% de eluyente B, tiempo 2,50 min: 95% de eluyente A + 5% de eluyente B, tiempo 3,30 min: 95% de eluyente A + 5% de eluyente B.

Tabla 1. Ejemplos de compuestos de la fórmula 1c

Ej. n°	R ²	MS (M+H) ⁺	RT de HPLC (min)	Método de HPLC
--------	----------------	-----------------------	------------------	----------------

1	2,4-dimetiloxazol-5-ilo	257	1,999	A
2	3-amino-5-metilpirazin-2-ilo (a)	287	4,55	B
3	2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo	299	4,51	B
4	2,6-dimetilpiridin-3-ilo	266	1,119	B
5	3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo (a)	283	4,73	B
6	6-metilaminopirazin-2-ilo	269	2,057	A
7	3-metilsulfonilamino-4-metilfenilo	345	4,18	B
8	3-metilsulfonilaminofenilo	331	2,057	A
9	6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo	323	1,902	A
10	5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo (a)	293	3,30	B
11	6-metoxipiridin-3-ilo (a)	269	4,22	B
12	2-metiltiazol-5-ilo	259	4,02	B
13	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo (a)	307	5,04	B
14	3-(piperidin-1-il)-fenilo (a)	321	3,63	B
15	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo	336	1,437	A
16	3-(morfolin-4-il)-fenilo (a)	323	4,36	B
17	2,5-dimetil-1-(tiofen-2-il-metil)-1H-pirrol-3-ilo	351	5,04	B
18	2-metil-3H-benzimidazol-5-ilo	292	1,300	A
19	3-cloro-4-isopropil-sulfoniltiofen-2-ilo	384	2,396	A
20	5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo	318	2,324	A
21	1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo	372	2,508	A
22	2,5-dimetil-1-(piridin-4-il-metil)-1H-pirrol-3-ilo	348	2,679	A
23	2,4-dimetiltiazol-5-ilo	273	2,050	A
24	2-aminopiridin-3-ilo	254	1,137	A
25	6-metilpiridin-3-ilo	253	1,611	A
26	2-cloro-6-metilpiridin-3-ilo	287	2,084	A
27	6-metoximetilpiridin-3-ilo (a)	283	3,80	B
28	3-aminopirazin-2-ilo	255	2,166	A
29	1H-indol-6-ilo	277	4,44	B
30	1H-indol-5-ilo	277	4,35	B
Ej. nº	R ²	MS (M+H) ⁺	RT de HPLC (min)	Método de HPLC

31	1H-indol-4-ilo	277	4,35	B
32	3-dimetilaminofenilo	281	2,149	A
33	2-amino-4,6-dimetilpiridin-3-ilo (a)	282	2,84	B
34	2,3-diclorofenilo	308	4,88	B
35	2,4-dimetilfenilo	268	4,84	B
36	2,4-difluorofenilo	274	2,73	B
37	5-metiltiofen-2-ilo	258	4,68	B
38	5-clorotiofen-2-ilo	278	4,95	B
39	4-fluorofenilo	256	2,32	C

(a) el compuesto se obtuvo en forma de sal con ácido trifluoroacético.

Ejemplo 40

5 N-fluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-benzamida (enantiómero 1)

Se separó 4-fluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-benzamida racémica (compuesto del Ejemplo 39) en los enantiómeros por HPLC de preparación en una fase quiral (Chiralpak AD; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%).

MS: m/e = 256 (M+H)⁺. HPLC: RT = 4,07 min (columna: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4,6

10 mm, 10 µ; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%; caudal: 1,000 ml/min).

Ejemplo 41

4-fluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-benzamida (enantiómero 2)

15 El compuesto del título se preparó de la forma descrita en el Ejemplo 40, por separación de 4-fluoro-N-(trans-2-fenilciclopropil)-benzamida racémica.

MS: m/e = 256 (M+H)⁺. HPLC: RT = 4,47 min (columna: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 µ; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%; caudal: 1,000 ml/min).

20

Determinación de la activación de la transcripción de eNOS

La activación de la transcripción de eNOS se determinó de la forma descrita detalladamente en Li et al., "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630.

25

En pocas palabras, se clonó y secuenció un fragmento 5' de 3,5 kB de longitud del cordón iniciador del gen eNOS y se clonó en plasmidios de expresión de luciferasa de luciérnaga para monitorizar la activación del promotor eNOS por la actividad del gen informador. Se utilizó una línea de células endoteliales estables, transfectada y
5 que expresa esta construcción de promotor-informador para el ensayo de compuestos. Las células se incubaron durante 18 h con los compuestos.

Todos los compuestos se disolvieron en dimetil-sulfóxido (DMSO) estéril. Se permitió una concentración final de 0,5% de DMSO en medio completo. La inducción de la expresión del gen informador en estas células se midió empleando un sistema de
10 ensayo de luciferasa convencional (Promega, N° de Cat. E150), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se comparó la inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos con la obtenida en células incubadas con disolvente solo. La relación de ambas actividades (relación de inducción de transcripción, TIR) se trazó como función de la concentración de compuesto. De forma típica, los valores de TIR se ini-
15 ciaron a concentraciones bajas en una relación de 1, que indica ausencia de efecto del compuesto, y se extendió hasta un valor de TIR máximo, TIR(max), que indica el aumento de la transcripción de eNOS. Los valores de CE₅₀ de las relaciones de inducción de transcripción, como función de la concentración de compuesto, se determinaron de forma gráfica.

20 El efecto de los compuestos sobre la transcripción de eNOS se confirmó en un segundo ensayo, basado en la detección de proteínas eNOS. De acuerdo con procedimientos convencionales, se aislaron y cultivaron células endoteliales primarias de la vena del cordón umbilical humano (HUVEC). Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y se determinó el efecto sobre la expresión de la proteína
25 eNOS por un procedimiento de transferencia de Western cuantitativo. Después de la incubación con compuestos, las HUVEC se lisaron en tampón de lisis helado que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, SDS al 1% e inhibidores de proteasa. El lisado se sometió a electroforesis de desnaturalización estándar sobre gel de poliacrilamida y se transfirió a membranas de nitrocelulosa. Utilizando un anticuerpo monoclonal primario
30 específico (Transduction Laboratories, Reino Unido), y un anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS específica, que se cuantificó en base a un método de detección de quimiofluorescencia.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Relaciones de inducción de transcripción de eNOS

Compuesto del Ejemplo nº	CE ₅₀ (µM)
1	18
2	0,080
3	0,30
4	0,33
5	0,16
6	0,32
7	1,8
8	2,0
9	3,5
10	5,1
11	0,78
12	10
13	1,3
14	11
15	59
16	32
17	<0,01
18	0,33
19	0,45
20	0,11
21	0,24
22	24
23	0,60
24	0,95
25	1,1
26	0,29
27	4,3
28	0,43
29	0,10

Compuesto del Ejemplo nº	CE ₅₀ (µM)
30	0,10
31	0,47
32	1,8
33	12
34	1,2
35	0,082
36	0,31
37	0,26
38	0,23
39	0,19
40	1,5
41	0,18

Asimismo, se puede investigar el efecto de los compuestos de la invención en los siguientes modelos animales (los experimentos con animales se llevan a cabo de acuerdo con la ley alemana de protección de animales y con las directrices para el uso de animales experimentales establecidas en la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio en los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.).

Animales y Tratamiento (experimentos A-C)

Se utilizan ratones deficientes en ApoE y eNOS (base C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen 10 a 12 semanas de edad y pesan 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividieron en 4 grupos (control ApoE, n = 10 a 12; ApoE con compuestos de ensayo, n = 10 a 12; control eNOS, n = 10 a 12; eNOS con compuestos de ensayo, n = 10 a 12), y recibieron una dieta estándar para roedores (que contuvo 4% de grasa y 0,001% de colesterol; en lo sucesivo, se designa como grupo placebo), o una dieta estándar para roedores + compuesto de ensayo (10 ó 30 mg/kg/d, por vía oral).

A. Efecto antihipertensivo en ratones deficientes en ApoE

Se determinó la tensión arterial en ratones conscientes, usando un sistema de manguito de cola computarizado (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del trata-

miento de ratones deficientes en ApoE y deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, se compara la tensión arterial con los resultados obtenidos con un tratamiento de placebo.

5 B. Inhibición de la formación de la neo-Íntima y aterogénesis (manguito de la arteria femoral)

Después de un tratamiento de 3 días de ratones deficientes en ApoE con el correspondiente compuesto (10 mg/kg/d, incluidos en la dieta), los animales son anestesiados con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (80 mg/kg), seguida de una
10 inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg), y se dispone un manguito alrededor de la arteria femoral de la forma descrita en Moroi et al. (J. Clin. Invest. 101 (1998) 1225). En pocas palabras, se disecciona la arteria femoral izquierda. Se coloca un manguito no oclusivo de 2,0 mm de polietileno, fabricado a partir de un tubo de PE-50 (diámetro interno 0,58 mm, diámetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca)
15 alrededor de la arteria y se fija con dos suturas 7-0. Se aísla la arteria femoral derecha de los tejidos circundantes, pero no se coloca un manguito. El tratamiento con el correspondiente compuesto se continúa durante 14 días después de la cirugía. A continuación, los animales son sacrificados. Se toman las aortas para determinar las expresiones de eNOS vascular por transferencia de Western cuantitativa. Se recolectan
20 las dos arterias femorales, se fijan en formalina y se incluyen en parafina. Se realizan 20 cortes transversales (10 µm) de la porción rodeada por el manguito de la arteria femoral izquierda y del correspondiente segmento de la arteria derecha. Los cortes se someten a tinción estándar con hematoxilina y eosina. Se realizan análisis morfológicos empleando un programa informático de análisis de imágenes (LeicaQWin, Leica
25 Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada corte transversal se determinan el área de luz, la neo-Íntima y la media. Con este fin, la neo-Íntima se define como la zona entre la luz y la lámina elástica interna, y la media se define como la zona entre las láminas elásticas interna y externa. La relación entre el área de la neo-Íntima y el área de la media se expresa como la relación neo-Íntima/media. Los resultados obtenidos
30 en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo placebo.

C. Prevención de la formación de placa aterosclerótica en el tratamiento crónico

Los ratones deficientes en ApoE se tratan durante 16 semanas con el correspondiente compuesto incluido en la dieta y, finalmente, son sacrificados. Se extraen
35 las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se incluyen en parafina. La formación

de placa se mide a través de la formación de lesiones lipídicas en las aortas (desde el arco aórtico hasta el diafragma) y se analiza por tinción con aceite rojo O. Para cuantificar el efecto de los correspondientes compuestos sobre la expresión de eNOS vascular, se utilizan en este experimento las arterias femorales. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo placebo.

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

En los experimentos se utilizan ratones C57BL/6J de tipo salvaje, Old Male (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en ApoE (C57BL/6J base, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me), de 8 meses de edad y de 28 a 36 g de peso. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6, $n = 8$; control ApoE, $n = 8$; ApoE con el compuesto correspondiente, $n = 8$), y reciben durante 8 semanas una dieta estándar para roedores (que contiene 4% de grasa y 0,001% de colesterol), o una dieta estándar para roedores + el compuesto correspondiente (30 mg/kg/d, por vía oral). Los ratones son anestesiados con pentobarbital sódico (100 mg/kg, i.p.) y se extraen rápidamente los corazones, colocándolos en tampón de perfusión helado. La aorta se canula y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electronics, Friburgo, Alemania), que se hace funcionar de inmediato a una presión de perfusión constante de 60 mm Hg. Los corazones se perfunden de forma retrógrada con tampón bicarbonato de Krebs modificado, equilibrado con O_2 al 95% y CO_2 al 5%, y mantenido a 37,5°C.

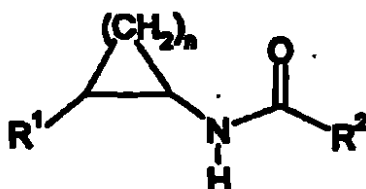
Se hace pasar un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar hacia el ventrículo izquierdo y se hace pasar a través de la pared ventricular, se fija al vértice con un extremo estriado y se conecta a un micromanómetro de punta (Millar 1,4 French). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y se cambia el corazón al modo de trabajo, con una presión de precarga constante de 10 mm Hg y una presión después de carga de 60 mm Hg. El flujo aórtico de salida y el flujo auricular de entrada se miden de forma continua usando sondas de caudal ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la diferencia entre flujo auricular y flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando software especializado (HEM, Notocord).

Los corazones se dejan estabilizar durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden en estado constante y durante la carga de volumen y presión. Se construyen curvas de función del ventrículo izquierdo variando la presión de precarga. Para la adquisición de curvas de precarga, la carga posterior se fija en 60

mm Hg y la precarga se ajusta a intervalos de 5 mm Hg, durante una gama de 5 a 25 mm Hg. Los corazones se dejan estabilizar bajo las condiciones iniciales entre la carga de presión y volumen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en la fórmula I:

10 R^1 es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o están sustituidos con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en alquilo- C_1-C_8 , halógeno, CF_3 , alcoxi- C_1-C_8 , alquil- C_1-C_8 -mercapto, $-CN$, $COOR^{10}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{13}R^{14}$, $S(O)_mR^{15}$ y $S(O)_2NR^{16}R^{17}$;

15 R^2 es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en:

halógenos; $-CN$; NH_2 ; alquilo- C_1-C_{10} , alquenilo- C_2-C_{10} , alquinilo- C_2-C_{10} , alcoxi- C_1-C_{10} , alquil- C_1-C_{10} -amino y di(alquil- C_1-C_{10})-amino no sustituidos y, al menos, monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en F, OH, alcoxi- C_1-C_8 , ariloxi, alquil- C_1-C_8 -mercapto, NH_2 , alquil- C_1-C_8 -amino y di(alquil- C_1-C_8)-amino; alcan-
 20 C_3-C_5 -diilo; fenilo; heteroarilo; alquilo- C_1-C_4 sustituido con arilo o sustituido con heteroarilo; CF_3 ; NO_2 ; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil- C_1-C_{10})- $COO-$; $S(O)_mR^{20}$; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil- C_1-C_{10})- $CONH-$; (alquil- C_1-C_{10})- $CO-N$ -(alquilo- C_1-C_4)-; fenil- $CONH-$; fenil- $CO-N$ -(alquilo- C_1-C_4)-; heteroaril- $CONH-$; heteroaril- $CO-N$ -(alquilo- C_1-C_4)-; (alquil- C_1-C_{10})- $CO-$; fenil- $CO-$; heteroaril- $CO-$; CF_3-CO- ; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$;
 25 $-OCH_2CH_2O-$; $-CH_2CH_2O-$; $COOR^{21}$; $CONR^{22}R^{23}$; $C(NH)-NH_2$; $SO_2NR^{24}R^{25}$; $R^{26}SO_2NH-$; $R^{27}SO_2N$ -(alquilo- C_1-C_8)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, alifático y saturado o, al menos, monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente
 30 en halógenos, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 , OH, oxo y CF_3 , en donde dicho heterociclo puede estar, opcionalmente, condensado en dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que

representa R^2 , en donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R^2 , pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo
5 consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , OH , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

R^{10} es H , alquilo- C_1-C_6 o bencilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes, idénticos o diferentes, del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

10

R^{11} se selecciona del grupo consistente en:

H ; alquilo- C_1-C_6 , que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos está no sustituido o porta uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo-
15 C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 ;

R^{12} es H o alquilo- C_1-C_6 ;

R^{13} se selecciona del grupo consistente en:

20 H ; alquilo- C_1-C_6 ; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil- $CO-$, y heteroaril- $CO-$ no sustituidos o sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-C_3 y CF_3 , en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

25 R^{14} es H o alquilo- C_1-C_6 ;

R^{15} se selecciona del grupo consistente en:

alquilo- C_1-C_6 ; CF_3 ; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, $-CN$, alquilo- C_1-C_3 , alcoxi- C_1-
30 C_3 y CF_3 , en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

R^{16} , independientemente de R^{11} , se define como R^{11} ;

R^{17} , independientemente de R^{12} , se define como R^{12} ;

35

R²⁰ se selecciona del grupo consistente en:

- alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, OH, alcoxi-C₁-C₆, ariloxi, alquil-C₁-C₆-mercapto, alquil-C₁-C₆-amino y di(alquil-C₁-C₆)-amino; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

R²¹ se selecciona del grupo consistente en:

- H; alquilo-C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₆ y di(alquil-C₁-C₆)-amino; aril-(alquilo-C₁-C₄)- y heteroaril-(alquilo-C₁-C₄)-, en donde ambos pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄ y di(alquil-C₁-C₆)-amino;

R²² se selecciona del grupo consistente en:

- H; alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₆, di(alquil-C₁-C₆)-amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;

R²³ es H o alquilo-C₁-C₁₀;

- R²⁴, independientemente de R²², se define como R²²;**

R²⁵, independientemente de R²³, se define como R²³;

R²⁶, independientemente de R²⁰, se define como R²⁰;

R²⁷, independientemente de R²⁰, se define como R²⁰;

heteroarilo es un residuo de un heterociclo monocíclico o bicíclico aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o múltiples heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S;

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 1, 2, 3 ó 4;

con la condición de que, si R^1 es fenilo no sustituido, R^2 no puede ser fenilo no sustituido, 4-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-ilo sustituido con cloro, tienilo no sustituido, naftiridinilo, piridinilo no sustituido, 3-hidroxi-4-metoxipiridin-2-ilo, 2,6-dicloropiridin-4-ilo o 3,4,5-trimetoxifenilo.

10

2. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el residuo R^1 es fenilo no sustituido o sustituido.

15

3. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el residuo R^1 es heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, no sustituido o sustituido.

20

4. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el número n es 1.

25

5. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el número n es 3.

30

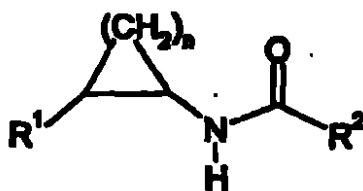
6. Un compuesto de la fórmula I como se ha definido en una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I el residuo R^2 es fenilo o heteroarilo, en donde ambos están

35

no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en: F; Cl; Br; alquilo-C₁-C₃; alcoxi-C₁-C₃-metilo; 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo-; CF₃; alcan-C₃-C₈-diilo; fenilo; heteroarilo; bencilo; heteroaril-metilo-; OH; alcoxi-C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; (alquil-C₁-C₄)-COO; alquil-C₁-C₃-mercapto; fenilmercapto; alquil-C₁-C₃-sulfonilo; fenilsulfonilo; NH₂; alquil-C₁-C₄-amino; di(alquil-C₁-C₄)-amino; (alquil-C₁-C₃)-CONH-; (alquil-C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil-C₁-C₃)-CO-; fenil-CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -CH₂CH₂O-; COO-(alquilo-C₁-C₄); -CONH₂; -CONH-(alquilo-C₁-C₄); -CON-(di(alquilo-C₁-C₄)); -CN; -SO₂NH₂; -SO₂NH-(alquilo-C₁-C₄); -SO₂N-(di(alquilo-C₁-C₄)); pirrolidinilo; piperidinilo; morfolinilo y tiomorfolinilo; en donde todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o grupo heteroarilo que representa R², pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, OH, alcoxi-C₁-C₃, y CF₃.

15

7. Un compuesto de la fórmula I,



20

en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la fórmula I:

R¹ es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o sustituidos con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en alquilo-C₁-C₆, halógeno, CF₃, alcoxi-C₁-C₆, alquil-C₁-C₆-mercapto, -CN, COOR¹⁰, CONR¹¹R¹², NR¹³R¹⁴, S(O)_mR¹⁵ y S(O)₂NR¹⁶R¹⁷;

R² es arilo o heteroarilo, en donde ambos están no sustituidos o portan uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo consistente en: halógenos; -CN; NH₂; alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀, alquinilo-C₂-C₁₀, alcoxi-C₁-C₁₀, alquil-C₁-C₁₀-amino y di(alquil-C₁-C₁₀)-amino no sustituidos o, al menos, monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en F, OH, alcoxi-C₁-C₆,

30

- ariloxi, alquil-C₁-C₆-mercapto, NH₂, alquil-C₁-C₆-amino y di(alquil-C₁-C₆)-amino; alcan-C₃-C₆-diilo; fenilo; heteroarilo; alquilo-C₁-C₄ sustituido con arilo o sustituido con heteroarilo; CF₃; NO₂; OH; fenoxi; benciloxi; (alquil-C₁-C₁₀)-COO-; S(O)_mR²⁰; SH; fenilamino; bencilamino; (alquil-C₁-C₁₀)-CONH-; (alquil-C₁-C₁₀)-CO-N-(alquilo-C₁-C₄)-; fenil-
5 CONH-; fenil-CO-N-(alquilo-C₁-C₄)-; heteroaril-CONH-; heteroaril-CO-N-(alquilo-C₁-C₄)-; (alquil-C₁-C₁₀)-CO-; fenil-CO-; heteroaril-CO-; CF₃-CO-; -OCH₂O-; -OCF₂O-; -OCH₂CH₂O-; -CH₂CH₂O-; COOR²¹; CONR²²R²³; C(NH)-NH₂; SO₂NR²⁴R²⁵; R²⁶SO₂NH-; R²⁷SO₂N-(alquilo-C₁-C₆)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros, alifático, saturado o, al menos, monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S, heterociclo que puede estar
10 sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃, OH, oxo y CF₃, en donde dicho heterociclo puede estar, opcionalmente, condensado en dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R²; en donde todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen arilo, que contienen heteroarilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes
15 en dichos sustituyentes de dicho grupo arilo o grupo heteroarilo que representa R², pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, OH, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;
- 20 R¹⁰ es H, alquilo-C₁-C₆ o bencilo, en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;
- R¹¹ se selecciona del grupo consistente en:
- 25 H; alquilo-C₁-C₆, que puede estar sustituido con fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos está no sustituido o porta uno o múltiples sustituyentes idénticos o diferentes del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;
- 30 R¹² es H o alquilo-C₁-C₆;

R¹³ se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo-C₁-C₆; y fenilo, bencilo, heteroarilo, fenil-CO-, y heteroaril-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos,

-CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

R¹⁴ es H o alquilo-C₁-C₆;

5

R¹⁸ se selecciona del grupo consistente en:

alquilo-C₁-C₆; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

10

R¹⁶, independientemente de R¹¹, se define como R¹¹;

R¹⁷, independientemente de R¹², se define como R¹²;

15 R²⁰ se selecciona del grupo consistente en:

alquilo-C₁-C₁₀ que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, OH, alcoxi-C₁-C₆, ariloxi, alquil-C₁-C₆-mercapto, alquil-C₁-C₆-amino y di(alquil-C₁-C₆)-amino; CF₃; y fenilo y heteroarilo sustituidos y no sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃, en donde puede estar presente uno o múltiples de estos sustituyentes;

20

R²¹ se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₆ y di(alquil-C₁-C₆)-amino; aril-(alquilo-C₁-C₄)- y heteroaril-(alquilo-C₁-C₄)-, en donde ambos pueden estar sustituidos con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, alquilo-C₁-C₄, alcoxi-C₁-C₄ y di(alquil-C₁-C₆)-amino;

25

30 R²² se selecciona del grupo consistente en:

H; alquilo-C₁-C₁₀, que puede estar sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en F, alcoxi-C₁-C₆, di(alquil-C₁-C₆)-amino y fenilo; fenilo; indanilo; y heteroarilo; en donde cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógenos, -CN, alquilo-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃ y CF₃;

35

R^{23} es H o alquilo- C_1-C_{10} ;

R^{24} , independientemente de R^{22} , se define como R^{22} ;

5

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

R^{26} , independientemente de R^{20} , se define como R^{20} ;

10 R^{27} , independientemente de R^{20} , se define como R^{20} ;

heteroarilo es un residuo de un heterociclo monocíclico o bicíclico, aromático, de 5 a 10 miembros, que contiene uno o múltiples heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O y S;

15

arilo es fenilo, naft-1-ilo o naft-2-ilo;

m es 0, 1 ó 2;

20 n es 1, 2, 3 ó 4;

para ser usado como producto farmacéutico.

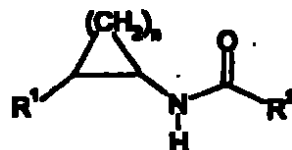
25 8. Una preparación farmacéutica que comprende una dosis efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 7, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 9. Uso de un compuesto de la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 7, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de NO-sintasa endotelial.

10. Uso de un compuesto de la fórmula I, según se ha definido en la reivindicación 7, en cualquiera de sus formas estereoisómeras, o una mezcla de las mismas en cualquier relación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, ictus, trombosis, arteriopatía oclusiva periférica, disfunción endotelial, aterosclerosis, re-estenosis, lesión endotelial tras PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión reno-vascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis del hígado, osteoporosis, rendimiento limitado de la memoria o capacidad limitada de aprendizaje, o para reducir el riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas o en mujeres que toman contraceptivos.

RESUMEN

La presente invención se refiere a arilcicloalquilaminas aciladas de la fórmula I



5 en la que R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados en las reivindicaciones. Los compuestos de la fórmula I son valiosos compuestos farmacéuticamente activos, que son de utilidad en el tratamiento de diversos estados patológicos, incluyendo trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis, trombosis, arteriopatía coronaria, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Regulan positivamente la expresión de la enzima óxido nítrico (NO)-sintasa endotelial y se pueden aplicar en afecciones en las que desea
10 un incremento de la expresión de dicha enzima, o un nivel aumentado de NO, o la normalización de un nivel disminuido de NO. La invención se refiere, adicionalmente, a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

15

PCT

REQUEST

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

PCT/EP 03 / 08 104
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) **DEAV2002/0058**

Box No. I TITLE OF INVENTION

Acylated arylcycloalkylamines 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)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (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.) BELOW, Peter Völklinger Weg 62 60529 Frankfurt 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	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Sheet No. ...3...

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 | |
| ☒ BB Barbados | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LR Liberia | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CN China | ☒ LS Lesotho | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LT Lithuania | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LU Luxembourg | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CU Cuba | ☒ LV Latvia | ☒ TR Turkey |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ MA Morocco | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ DE Germany | ☒ MD Republic of Moldova | |
| ☒ DK Denmark | ☒ MG Madagascar | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DM Dominica | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MN Mongolia | ☒ UG Uganda |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MW Malawi | ☐ US United States of America |
| ☒ EE Estonia | ☒ MX Mexico | |
| ☒ ES Spain | ☒ MZ Mozambique | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ FI Finland | ☒ NI Nicaragua | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ GD Grenada | ☒ NZ New Zealand | ☒ YU Serbia and Montenegro |
| ☒ GE Georgia | | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GH Ghana | | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GM Gambia | | ☒ ZW Zimbabwe |

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	02017587.3		EP	
Item(2)				
Item(3)				
Item(4)				
Item(5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of 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 a Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(i)).

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):

August 07, 2002

Number:

02017587.3

Country (or regional Office):

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:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):		Number of items
(a)	In paper form, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	:	:
	request (including declaration sheets): : 5	2. ☐ separate signed power of attorney	:	:
	description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 39	3. ☐ original general power of attorney	:	:
	claims : 10	4. ☐ copy of general power of attorney reference number, if any:	:	:
	abstract : 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	:
	drawings :	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) :	:	:
	Sub-total number of sheets: : 55	7. ☐ translation of international application into (language):	:	:
	sequence listings :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	:
	tables related thereto :	9. ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:	:
	of description description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:	:
	Total number of sheets: : 55	(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	:	:
(b)	☐ Only in computer readable form (Section 801 (a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequences listing part mentioned in left column	:	:
	(i) ☐ sequence listings	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:	:
	(ii) ☐ tables related hereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:	:
(c)	☐ also in computer readable form (Section 801 (a)(i))	(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-quater)	:	:
	(i) ☐ sequence listings	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	:
	(ii) ☐ tables related hereto	11. ☐ other (specify):	:	:
	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)			
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

For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	24 JUL 2003 (24. 07. 03.)	
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

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 05 September 2003 (05.09.03)	
Applicant's or agent's file reference DEAV2002/0058	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP03/08104	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.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
07 Augu 2002 (07.08.02)	02017587	EP	19 Augu 2003 (19.08.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer M. CHEVALLAY WORLEY (Fax 3388975) Telephone No. (41-22) 338 8859
--	---

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

DEAV2002/0058

PARA ACCIÓN ADICIONAL Ver Notificación de Transmisión del Reporte de
Examen Preliminar Internacional (Forma
PCT/IPEA/416)

Solicitud internacional No. PCT/EP03/08104

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
C07C 233/58

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 02/03/2004

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

JACOBS J J E

Tel. (+49-89) 2399 2828

Forma PCT/IPEA/409 (Hoja de cubierta) P20476 (Octubre 2002)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/08104

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 las reivindicaciones cumple los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, es decir parece ser novedosa, involucrar una altura inventiva y ser industrialmente aplicable.

Forma PCT/409PE1 (EPO-03-2002) P20755

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 DEAV2002/0058	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP03/08104	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 G07C233/58		
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 02/03/2004
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 JACOBS J J E Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP03/08104

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 the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

97
28

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	INDICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	(☒)
- 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:



29

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 98

2020
Bogotá DCDoctor
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

REFERENCIA:	Radicación No.	05-10041
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/008104
	Fecha inicio fase nacional	07-03-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	193
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

22 MAR. 2005

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia