Organización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

PCT
SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 07-136622

54 TITULO: **AMIDAS SUSTITUIDAS CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 401/06 ; A61K 31/4439 A61P 9/08

71. SOLICITANTE: **SANOFI-AVENTIS**

DOMICILIO: **174, Avenue de France, 75013 Paris, FRANCIA**

74. APODERADO: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

22. BOGOTA, D.C., 7 [illegible]

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-136622- -00000-0000
Fecha: 2007-12-27 15:12:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE!YII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 307

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

(31)

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris
Francia

Domicilio: 75013 Paris
Francia

Lugar de Constitución: Francia

Teléfono: Fax:
E-mail:

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3)

REPRESENTANTE O APODERADO (74)

Nombre: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección: **Carrera 11A No. 94-76, Of. 308**

Teléfono: **616 1948** Fax: **616 3976**

E-mail: GUSTAVO_HOLLMANN@etb.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número **2.930.616** TPA **2698**

(4)

INVENTOR (ES) (72)

Hartmut STROBEL
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

Gerhard ZOLLER
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

Paulus WOHLFART
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

David William WILL
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Frankfurt am main 65926
Alemania

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2006/005706** Fecha **14/06/2006**

Publicación Internacional No. **WO 2007/000246 A1** Fecha **04/01/2007**

(6) **Título (54)** AMIDAS SUSTITUIDAS CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS

(7) **Clasificación Internacional (51)** A61P 9/08 C07D 401/06 A61K 31/4439

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	28/06/2005	05013870.0

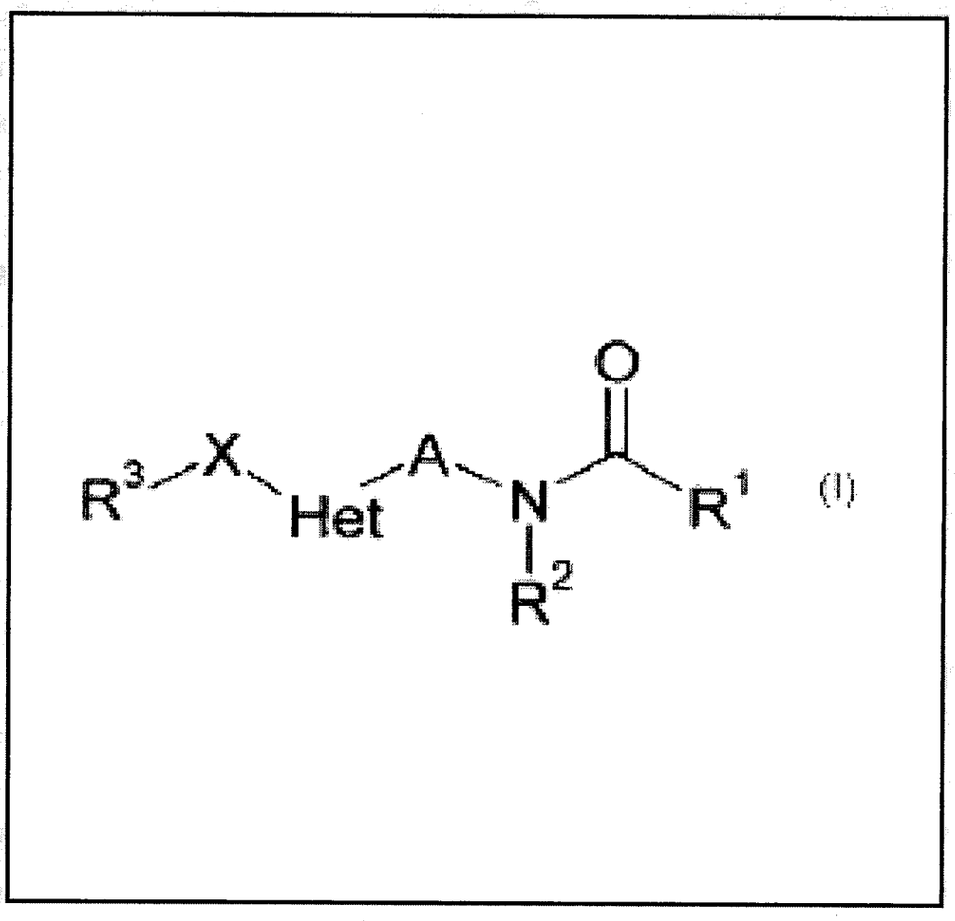
(9) **Comprobante de pago No.** 07 - 102,789 **Fecha** 18/12/2007

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

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] 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.
- [X] 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.
- [X] Otros **Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación, Formato PCT/IB/306**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CS.J

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-136622- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 15:12:55 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 307

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 102,789
FECHA : DICIEMBRE 18 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JAIRO SANCHEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72391247	18/12/2007	3,586,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

P.8008 C. 4
D. Patiño

G.HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

The undersigned SANOFI AVENTIS... .., acting on behalf of and representing of ..... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney 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 registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain 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) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, 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 they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in Paris on this 14day of December of 2006.

MERLIER Josiane, Director Patent Administration

G. HOLLMANN RESTREPO ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) , obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en , nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** , con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, 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 de nombre o enseña comerciales; 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 cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomas todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las 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 recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Paris el de de .

Je soussigné Me Hervé POMMERY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame
Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

Me H. POMMERY, Notaire Associé à PARIS
COUR D'APPEL

Es fiel copia tomada de la que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 DIC 2007
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Maître POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

6. le 20/12/06

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

8. sous n° 174190

9. Sceau : Mme TEPLIER

10. Signature :

L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou ...bre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document e...

AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO
Bogotá, D.C.
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
26 DIC 2007

CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading Jeanne MERCIER (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February of 2007.

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a)_____ 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 cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social 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 _____.

Hervé POMMERY
NOTAIRE

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris - 8e

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. ***République française***
   Le présent acte public
2. **a été signé par** Maître POMMERY
3. **agissant en qualité de** Notaire
4. **est revêtu du sceau/timbre de** son Etude

Attesté

5. **à** PARIS
6. **le** 22/02/2007
7. ***par le Procureur général près la Cour d'appel de*** PARIS
8. **sous n°** 17350
9. **Sceau :**
10. **Signature :**

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

COUR D'APPEL DE PARIS
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

COUR D'APPEL
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
26 DIC 2007
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Francés
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961):

1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números **174190** y **173350**. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.

Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 9706 Minjusticia

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.
Bogotá, D.C.
26 DIC 2007
AGUSTIN MORALES RIVEIRA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/000246 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/06 (2006.01) *C07D 213/63* (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) *A61P 9/08* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/005706

(22) International Filing Date: 14 June 2006 (14.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
05013870.0 28 June 2005 (28.06.2005) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **STROBEL, Hartmut** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WOHLFART, Paulus** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **ZOLLER, Gerhard** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WILL, David, William** [GB/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

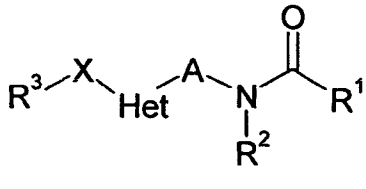
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA,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

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

Published:
— *with international search report*

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:** HETEROARYL-SUBSTITUTED AMIDES COMPRISING A SATURATED LINKER GROUP, AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



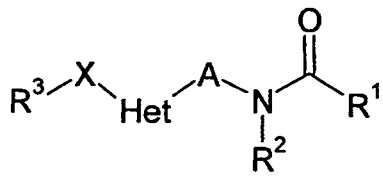
(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to N-alkylamides of the formula (I), in which A, Het, X, R^1, R^2 and R^3 have the meanings indicated in the claims, which modulate the transcription of endothelial nitric oxide (NO) synthase and are valuable pharmacologically active compounds. Specifically, the compounds of the formula I upregulate the expression of the enzyme endothelial 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 further relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, to pharmaceutical compositions comprising them, and to the use of compounds of the formula I for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase or for the treatment of various diseases including cardiovascular disorders such as atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease, hypertension and cardiac insufficiency, for example.

WO 2007/000246 A1

Heteroaryl-substituted amides comprising a saturated linker group, and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to N-alkylamides of the formula I,



I

in which A, Het, X, R^1, R^2 and R^3 have the meanings indicated below, which modulate the transcription of endothelial nitric oxide (NO) synthase and are valuable pharmacologically active compounds. Specifically, the compounds of the formula I upregulate the expression of the enzyme endothelial 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 further relates to processes for the preparation of compounds of the formula I, to pharmaceutical compositions comprising them, and to the use of compounds of the formula I for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase or for the treatment of various diseases including cardiovascular disorders such as atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease, hypertension and cardiac insufficiency, for example.

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

Endothelial NO synthase is subject to physiological and pathophysiological regulation both at the transcriptional and at the post-transcriptional level. Enzyme already

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

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, also in part to an increase in eNOS expression in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880). It is additionally known that single point mutations in the 5'-flanking region of the eNOS gene ("eNOS promoter"), and the reduction in the rate of eNOS gene transcription associated therewith, in the Japanese population is associated with an increase in the risk of coronary spasms (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864).

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

up by a decrease in endothelial NO release, such as, for example, the oxidation of low density lipoproteins, the recruitment and deposition of monocytes in the intima of vessels, and the proliferation of intimal cells. A consequence of atherogenesis is the formation of plaques on the inside of the blood vessels, which may in turn lead, through a diminution in the shear stress, to a further decrease in endothelial NO release and a further deterioration in the pathology. Since endothelial NO is also a vasodilator, a decrease thereof frequently also leads to hypertension which may, as an independent risk factor, cause further organ damage.

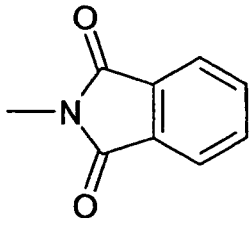
The aim of a therapeutic approach to the treatment of these disorders must accordingly be to interrupt this chain of events by increasing the endothelial NO expression. Gene transfer experiments which lead in vitro to overexpression of NO synthase in previously damaged vessels are in fact able to counteract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

Some low molecular weight compounds which, in cell cultures, may lead to a direct effect on eNOS transcription and expression are disclosed in the literature. For the statins, as has already been mentioned, it has been possible to show such an increase in eNOS in vivo as a side effect. In view of the known range of side effects of this class of substances, however, it is unclear how far use of this effect can be made in a toxicologically unproblematic dose. Liao et al. claim in WO 99/47153 and WO 00/03746 the use of rhoGTPase inhibitors and agents which influence the organization of the actin cytoskeleton for increasing eNOS in endothelial cells and for the therapy of various disorders such as, for example, strokes or pulmonary hypertension without, however, indicating a specific way of achieving this. Certain amide derivatives which upregulate the expression of endothelial NO synthase, in particular N-cycloalkyl amides in which the cycloalkyl ring is fused to a benzene ring or a heteroaromatic ring, have been described in WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546, WO 02/064565, WO 2004/014369, WO 2004/014372 and WO 2004/014842. Certain triaza- and tetraaza-anthracenedione derivatives which upregulate the expression of endothelial NO synthase have been described in WO

2004/094425. There still exists a need for further compounds which upregulate the expression of endothelial NO synthase and have a favorable property profile and are useful as pharmaceuticals for the treatment of various diseases such as atherosclerosis, coronary artery disease or cardiac insufficiency, for example.

Surprisingly it has now been found that the compounds of the formula I are modulators of the transcription of endothelial NO synthase and in particular stimulate, or upregulate, the expression of eNOS, and are useful for the treatment of various diseases such as the mentioned cardiovascular disorders.

Certain compounds which are encompassed by the formula I have already been described. In JP 2004-262890 compounds are described which inhibit the synthesis of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (= 20-HETE) from arachidonic acid and which contain a substituted central benzene ring or pyridine ring. The central ring carries a heterocyclic group, which in the case of a central pyridine ring is present in the 5-position, and a further group of broad structural variety, which in the case of a central pyridine ring is present in the 2-position. Said further group can, among others, be an unsubstituted imidazolin-2-on-1-yl group, which is assumed to mean a 2-oxoimidazolin-1-yl group, or an unsubstituted 2-oxopyrrolidin-1-yl group which are linked to the central ring via an alkyloxy group. Compounds of the formula I, in which R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them form a group of the formula

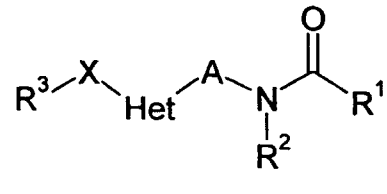


i.e. compounds in which the group $-N(R^2)-CO-R^1$ is a phthalimido group which group is also designated as 1,3-dioxoisoindol-2-yl group or 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl group or 1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl group, are described in a number of documents including DE 1913471, GB 1341375, US 5190589, US 5547972 and

Lipinski et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2154. Such phthalimido compounds commonly are intermediates in the synthesis of the respective compounds containing an amino group -NH_2 using the Gabriel reaction, or are protected forms of such amino compounds.

In other documents certain compounds comprised by the formula I are described in which R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, do not form a ring. For example, In US 5292732 1-(2-acylaminoethyl)pyrroles are described which are intermediates in the synthesis of monoamine oxidase inhibiting pyrrolopyrazines. In JP 44-29656 4-(ω-acylaminoalkyl)isoxazoles are described which exhibit analgesic, antitussive, antipyretic and antiinflammatory activity. In US 3655684 3-(2-acylaminoethyl)-5-phenyl-1,2,4-oxadiazoles are described which exhibit anticonvulsant activity. Certain 3-cyanopyridines which carry an oxaalkylamino, aminoalkylamino, oxaalkyloxy, acyloxyalkylamino, acylaminoalkylamino or acyloxyalkyloxy group in the 2-position and a pyridin-4-yl group or an alkyloxy-substituted phenyl group in the 5-position and which exhibit cardiotonic activity, including the specific compounds of the formula I in which A is the group $NH-CH_2-CH_2$ the nitrogen atom of which is attached to the group Het, Het is a pyridinyl group whose 2-position carries the group A and which is substituted by cyano in the 3-position, X is a direct bond, R^3 is pyridin-4-yl which is attached to the 5-position of the pyridinyl group representing Het, R^2 is hydrogen and R^1 is either methyl or ethyl or pyridin-3-yl, are described in Hagen et al., Pharmazie 45 (1990) 343 and EP 200024. A stimulating effect of these known compounds of the formula I on the transcription or the expression of eNOS and their use in the treatment of diseases which is based on such effect, has not yet been described.

A subject of the present invention is a compound of the formula I,



I

in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$, wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one or two identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is chosen from a direct bond, CH_2, O and NH;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^4 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and fluorine;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-;

R^{12} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO-, heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

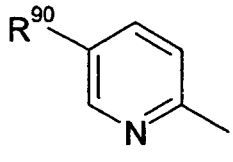
R^{13} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and phenyl-C_nH_{2n}-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy, where all groups R^{13} are independent of each other and can be identical or different;

heteroaryl is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one, two or three identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0, 1 or 2, where all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

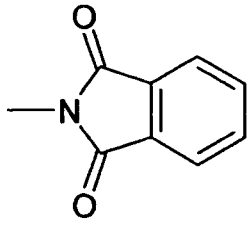
in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof;

provided that the group $-N(R^2)-CO-R^1$ cannot be an unsubstituted 2-oxopyrrolidin-1-yl group or an unsubstituted 2-oxoimidazolin-1-yl group if simultaneously the group R^3-X-Het- is a group of the formula



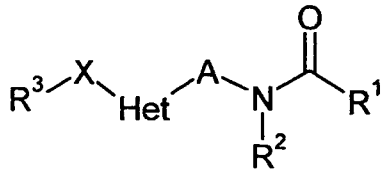
in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by the line starting in the 2-position of the pyridine ring, and in which R^{90} is chosen from imidazol-1-yl, isoxazol-5-yl, isothiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, pyrazin-2-yl and pyrazol-3-yl which can all be substituted by (C_1-C_4)-alkyl, and which can be substituted in the pyridine ring by up to four substituents chosen from (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy and halogen;

and provided that the group $-N(R^2)-CO-R^1$ cannot be a 1,3-dioxoisoindol-2-yl group of the formula



in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by the line starting at the nitrogen atom.

Another subject of the present invention is the use of a compound of the formula Ia



Ia

in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, aromatic group which contains one or more identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is chosen from a direct bond, CH_2, O, S, NH and $N((C_1-C_4)$-alkyl), or X is absent and in this case the phenyl, naphthalenyl or heteroaryl group representing the group R^3 is fused to the group Het;

R^1 and R^2 are independently of each other chosen from (C_1-C_{10})-alkyl, (C_3-C_{10})-alkenyl, (C_3-C_{10})-alkynyl, (C_3-C_{10})-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, naphthalenyl-C_nH_{2n}- and heteroaryl-C_nH_{2n}-, and R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups (C_1-C_{10})-alkyl, (C_3-C_{10})-cycloalkyl, (C_3-C_{10})-alkenyl and (C_3-C_{10})-alkynyl can all be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and the groups C_nH_{2n} can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and (C_1-C_4)-alkyl, and all phenyl, naphthalenyl and heteroaryl groups

can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents R^7,

or R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyloxy-$(C_1$-$C_6)$-alkyl-, OH, $(C_1$-$C_6)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1$-$C_3)$-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1$-$C_6)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1$-$C_6)$-alkylamino, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)amino, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)-CONH-, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)-SO_2NH-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1$-$C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)$NHSO_2$-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)NSO_2-, H_2NSO_2- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-SO_2-;

R^4 is chosen from $(C_1$-$C_6)$-alkyl, fluorine and oxo;

R^5 is chosen from halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, phenyl-C_nH_{2n}-, $(C_1$-$C_6)$-alkyloxy-$(C_1$-$C_3)$-alkyl-, OH, $(C_1$-$C_6)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1$-$C_6)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1$-$C_6)$-alkylamino, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)amino, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1$-$C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2-, $((C_1$-$C_6)$-alkyl)$NHSO_2$-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)NSO_2- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-SO_2-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, CF_3 and $(C_1$-$C_4)$-alkyloxy;

R^6 is chosen from fluorine, OH, oxo, (C_1-C_6)-alkyloxy, (C_1-C_6)-alkylmercapto, di$((C_1-C_6)$-alkyl)amino, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN and CF_3;

R^7 is chosen from halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyloxy-(C_1-C_3)-alkyl-, OH, (C_1-C_6)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_3)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_6)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_6)-alkylamino, di$((C_1-C_6)$-alkyl)amino, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2-, $((C_1-C_6)$-alkyl)$NHSO_2$-, di$((C_1-C_6)$-alkyl)NSO_2- and (C_1-C_6)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_6)-alkyloxy-(C_1-C_3)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_6)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_3)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_6)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_6)-alkylamino, di$((C_1-C_6)$-alkyl)amino, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2- and (C_1-C_6)-alkyl-SO_2-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO- and heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{12} is chosen from hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO-, heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_6)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, wherein

all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{13} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and phenyl-C_nH_{2n}-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy, where all groups R^{13} are independent of each other and can be identical or different;

heteroaryl is a 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic aromatic group which contains one or more identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0, 1, 2 or 3, where all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase and for the treatment of a disease in which such a stimulation, or an increase in NO level, is desired, for example a cardiovascular disorder such as atherosclerosis, coronary artery disease or cardiac insufficiency or any other disease mentioned above or below herein.

If in the compounds of the formulae I and Ia any groups, substituents, hetero ring members, numbers or other features such as, for example, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{12}, R^{13}, alkyl groups, the number n, etc. can occur several times, they can all independently of one another have any of the indicated meanings and can in each case be identical or different from one another. In a dialkylamino group, for example, the alkyl groups can be identical or different.

Alkyl, alkenyl and alkynyl groups can be linear, i.e. straight-chain, or branched. This also applies when they are part of other groups, for example alkyloxy groups (=

alkoxy groups, i.e. alkyl-O- groups), alkyloxycarbonyl groups or alkyl-substituted amino groups, or when they are substituted. Substituted alkyl, alkenyl and alkynyl groups can be substituted by one or more, for example one, two, three, four or five, identical or different substituents which can be located in any desired positions. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, the n-isomers of these groups, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl or 3,3-dimethylbutyl. Alkenyl groups and alkynyl groups preferably contain one double bond or triple bond, respectively, which can be present in any desired position of the group. Examples of alkenyl and alkynyl are prop-1-enyl, prop-2-enyl (= allyl), but-2-enyl, 2-methylprop-2-enyl, 3-methylbut-2-enyl, hex-3-enyl, hex-4-enyl, 4-methylhex-4-enyl, dec-3-enyl, dec-9-enyl, prop-2-ynyl (= propargyl), but-2-ynyl, but-3-ynyl, hex-4-ynyl or hex-5-ynyl.

As far as applicable, the preceding explanations regarding alkyl groups apply correspondingly to divalent alkyl groups, i.e. alkanediyl groups and alkylene groups, such as the methylene group $-CH_2-$ and the polymethylene groups $-CH_2-CH_2-$ and $-CH_2-CH_2-CH_2-$ occurring in the group A and in divalent alkylenedioxy groups such as $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ or $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, and the groups C_nH_{2n}, which can also be linear or branched and/or can be substituted by one or more, for example one, two, three, four or five, identical or different substituents which can be located in any desired positions. Of course, the number of substituents can in general not exceed the number of hydrogen atoms in the unsubstituted parent system which can be replaced with a substituent, and can, for example, be only one or two in the case of a CH_2 group. Examples of the group C_nH_{2n}, in which the number n is 1, 2, or 3, are $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$. If the number n in the group C_nH_{2n} is 0 (= zero), the two groups which are attached to the group C_nH_{2n} are directly connected to one another via a single bond. Similarly, if the group X is a direct bond, the groups R^3 and Het are directly connected to one another via a single bond.

Examples of cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and cyclodecyl. Substituted cycloalkyl groups can

be substituted by one or more, for example one, two, three, four or five, identical or different substituents which can be located in any desired positions. In general, besides any other specified substituents, all cycloalkyl groups can also carry one or more, for example one, two, three, four or five, identical or different (C_1-C_4)-alkyl substituents, for example methyl substituents, which can be located in any desired positions. Examples of alkyl-substituted cycloalkyl groups are 4-methylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl or 2,3-dimethylcyclopentyl.

If a group like phenyl, naphthalenyl and heteroaryl, which can be unsubstituted or substituted, is substituted by one or more substituents, in general it can carry one, two, three, four or five identical or different substituents, for example. The substituents can be located in any desired positions. Substituted heteroaryl groups can be substituted on ring carbon atoms and/or on suitable ring nitrogen atoms, i.e. ring nitrogen atoms which in the parent ring system carry a hydrogen atom, where preferred substituents on such substituted ring nitrogen atoms are alkyl groups, for example (C_1-C_4)-alkyl groups, unless stated otherwise. Suitable ring nitrogen atoms, such as the ring nitrogen atoms in a pyridine ring or a quinoline ring, can also be present as N-oxides or as quaternary salts, the latter preferably having a counter-anion which is derived from a physiologically acceptable acid. In monosubstituted phenyl groups the substituent can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position. In a disubstituted phenyl group the substituents can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl groups the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. Naphthalenyl (= naphthyl) can be naphthalen-1-yl or naphthalen-2-yl. In monosubstituted naphthalen-1-yl groups the substituent can be located in the 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-position, in monosubstituted naphthalen-2-yl groups the substituent can be located in the 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-position. In disubstituted naphthalenyl groups the substituents can likewise occur in any desired positions in the ring via which the naphthalenyl group is bonded, and/or in the other ring.

Heteroaryl groups are preferably 5-membered or 6-membered monocyclic aromatic heterocyclic groups or 9-membered or 10-membered bicyclic aromatic heterocyclic groups, where the bicyclic groups contain a 6-membered ring fused to a 5-membered or two fused 6-membered rings. In bicyclic heteroaryl groups one or both rings can be aromatic and one or both rings can contain hetero ring members. Preferably heteroaryl groups and other heterocyclic groups contain one, two or three, for example one or two, identical or different hetero ring members. The hetero ring members or ring heteroatoms in heteroaryl groups and other heterocyclic groups are generally chosen from N, O and S wherein N includes ring nitrogen atoms which carry a hydrogen atom or any substituent as is the case in 5-membered aromatic heterocycles such as pyrrole, pyrazole or imidazole, for example. The hetero ring members in heteroaryl groups and other heterocyclic groups can be located in any desired positions provided that the resulting heterocyclic system is known in the art and is stable and suitable as a subgroup in a drug substance. For example, in general two atoms from the series O and S cannot be present in adjacent ring positions. Examples of parent heterocycles of heteroaryl groups and other heterocyclic groups are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, oxazole (= 1,3-oxazole), isoxazole (= 1,2-oxazole), thiazole (= 1,3-thiazole), isothiazole (= 1,2-thiazole), tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 1,3,5-triazine, 1,2,4,5-tetrazine, indole, benzothiophene, benzofuran, 1,3-benzodioxole (= 1,2-methylenedioxybenzene), 1,3-benzoxazole, 1,3-benzothiazole, benzoimidazole, chroman, isochroman, 1,4-benzodioxane (= 1,2-ethylenedioxybenzene), quinoline, isoquinoline, cinnoline, quinazoline, quinoxaline, phthalazine, thienothiophenes, 1,8-naphthyridine and other naphthyridines, acridine or pteridine. Heteroaryl groups, including heteroaryl groups representing R^3, and other heterocyclic groups can be bonded via any desired suitable ring carbon atom and, in the case of nitrogen heterocycles, ring nitrogen atom. Preferably they are bonded via a ring carbon atom. For example, thiophenyl (= thienyl) can be thiophen-2-yl or thiophen-3-yl, pyridinyl (= pyridyl) can be pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or pyridin-4-yl, imidazolyl can be, for example, 1H-imidazol-1-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl or 1H-imidazol-5-yl, quinolinyl (= quinolyl) can be quinolin-2-yl, quinolin-3-yl, quinolin-4-yl, quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-7-yl or

quinolin-8-yl. In monosubstituted pyridin-2-yl the substituent can be located in the 3-position, 4-position, 5-position or 6-position, in monosubstituted pyridin-3-yl the substituent can be located in the 2-position, 4-position, 5-position or 6-position, in monosubstituted pyridin-4-yl the substituent can be located in the 2-position or 3-position.

As far as applicable, the preceding explanations regarding heteroaryl groups apply correspondingly to divalent heteroaryl groups, i.e. heteroarylene groups, such as the group Het in formulae I and Ia. In general, a divalent heteroaryl group can be bonded to the adjacent groups via any two desired suitable ring atoms including ring carbon atoms and/or, in the case of nitrogen heterocycles, ring nitrogen atoms. Preferably they are bonded via any two ring carbon atoms, in particular in the case of the group Het. In the case of a divalent bicyclic heteroaryl group the positions via which it is bonded to the adjacent groups can be located in the same ring or in different rings. In the case of a divalent group derived from furan or thiophene, for example, the adjacent groups can be bonded in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position or 3,4-position. A divalent group derived from 1,3-thiazole can be 1,3-thiazole-2,4-diyl, 1,3-thiazole-2,5-diyl or 1,3-thiazole-4,5-diyl. A divalent group derived from pyridine can be pyridine-2,3-diyl, pyridine-2,4-diyl, pyridine-2,5-diyl, pyridine-2,6-diyl, pyridine-3,4-diyl or pyridine-3,5-diyl. In the case of an unsymmetrical divalent group the present invention includes all positional isomers, i.e., in the case of a pyridine-2,5-diyl group, for example, it includes the compound in which the one adjacent group is present in the 2-position and the other adjacent group is present in the 5-position as well as the compound in which the one adjacent group is present in the 5-position and the other adjacent group is present in the 2-position. Depending on the ranking order of the adjacent groups in the nomenclature of the compound, in the name of a compound the numbers of the locations of the adjacent groups may differ from the ones indicated above and, for example, a pyridine-2,5-diyl group may be designated as a pyridine-3,6-diyl group.

As far as applicable, the above explanations also apply correspondingly to the aromatic heterocycle which is formed by fusion of the group R^3 to the group Het in

case the group X is absent. In the respective compounds of the formula Ia the resulting polycyclic heteroaromatic group, which represents the R^3-X-Het- moiety in formula Ia which moiety may also be designated as R^3-X'-Het- moiety to distinguish it from the R^3-X-Het- moiety in the compounds of the formula I, is a bicyclic or tricyclic or tetracyclic ring system, preferably a bicyclic or tricyclic ring system, more preferably a bicyclic ring system, and contains one or more, for example one, two, three or four, identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S. A phenyl or naphthalenyl or heteroaryl group representing R^3 can be fused to, or condensed to, the group Het via any suitable bond in R^3 and any suitable bond in the group Het, provided that the resulting polycyclic heteroaromatic group is known in the art to be stable and suitable as a subgroup in a drug substance and that in the resulting group at least the ring bonded to the group A can be an aromatic ring, i.e. contain six conjugated pi electrons in case of a 5-membered or 6-membered monocyclic ring. For example, if the group Het in a compound of the formula Ia is a pyridine ring, X is absent and R^3 is phenyl, the latter carbocyclic ring can be fused to the bond between positions 2 and 3 or the bond between positions 3 and 4 in the pyridine ring, and the resulting polycyclic heteroaromatic group representing the R^3-X-Het- moiety is a quinolinyl or isoquinolinyl group. If a naphthalenyl group representing R^3 is fused to a pyridine ring representing Het, the resulting polycyclic heteroaromatic group representing the R^3-X-Het- moiety is an aza-anthracenyl or aza-phenanthrenyl group. The polycyclic heteroaromatic which is present in case X is absent, can be bonded to the group A via any suitable ring atom, preferably a ring carbon atom, in an aromatic ring originating from the group Het, and can be substituted by substituents as outlined above for the individual groups R^3 and Het.

The heterocyclic ring which can be formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group depicted in formulae I and Ia which carries R^1 and R^2, which ring is a lactam ring, can be 4-membered, 5-membered, 6-membered, 7-membered, 8-membered, 9-membered or 10-membered, and can be saturated, i.e. contain no double bond within the ring, or unsaturated, including partially unsaturated and aromatic, in particular partially unsaturated, and contain, for example, one, two, three or four double bonds within the ring, provided the respective ring system is known in the art

to be stable and suitable as a subgroup in a drug substance. Examples of residues of heterocyclic rings formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group, which residues are bonded to the group A via the nitrogen atom in the said N-CO group depicted in formulae I and Ia, are 2-oxo-azetidin-1-yl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-1-yl, 2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl, 2-oxo-azepan-1-yl, 2-oxo-azocan-1-yl, 2-oxo-azecan-1-yl, 2-oxo-octahydrocyclopenta[b]pyrrol-1-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl, 2-oxo-octahydro-1H-indol-1-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl, 1-oxo-octahydro-1H-isoindol-2-yl, 2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl, 2-oxo-decahydroquinolin-1-yl, 1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-2-yl, 3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl, 1-oxo-decahydroisoquinolin-2-yl, 3-oxo-decahydroisoquinolin-2-yl, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl, 6-oxo-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-5-yl, 3-oxo-pyrazolidin-2-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 5-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl, 6-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl, 2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-1-yl, 2-oxo-piperazin-1-yl, 2-oxo-[1,3]diazepan-1-yl, 7-oxo-[1,3]diazepan-1-yl, 2-oxo-[1,4]diazepan-1-yl, 7-oxo-[1,4]diazepan-1-yl, 2-oxo-oxazolidin-3-yl, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 2-oxo-[1,3]oxazepan-3-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 3-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl, 5-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl, 2-oxo-thiazolidin-3-yl, 2-oxo-[1,3]thiazinan-3-yl, 3-oxo-thiomorpholin-4-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,4]thiazin-4-yl, 2-oxo-[1,3]thiazepan-3-yl, 3-oxo-[1,4]thiazepan-4-yl, 5-oxo-[1,4]thiazepan-4-yl. As applies to the ring which can be formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group in general, all listed examples of heterocyclic groups can be unsubstituted or substituted as indicated above, for example by R^8. For example, they can be substituted on one or more, for example one, two or three, preferably one or two, more preferably one, ring carbon atoms by further oxo groups in addition to the oxo group mentioned in the listed names, and/or by one or more, for example one, two, three or four, preferably one or two, identical or different alkyl groups such as methyl groups, and/or on one or more ring nitrogen atoms by a (C_1-C_4)-alkyl group or a (C_1-C_4)-alkyl-CO- group such as methyl or acetyl which group represents R^{12}. Examples of groups listed above which are substituted by a further oxo group include 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2,6-dioxo-piperidin-1-yl, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-dioxo-

hexahydropyrimidin-1-yl, 1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl (= 1,3-dioxo-isoindol-2-yl) and 2,4-dioxo-thiazolidin-3-yl. Furthermore, as applies to the ring which can be formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group in general, ring sulfur atoms in the listed heterocyclic groups can carry one or two oxo groups, i.e. doubly bonded oxygen atoms, and thus become SO or SO_2 groups, i.e. sulfoxide or sulfone groups or S-oxides or S,S-dioxides. For example, the sulfur atom in a 3-oxo-thiomorpholin-4-yl group can carry one or two oxo groups, and besides the 3-oxo-thiomorpholin-4-yl group also the groups 1,3-dioxo-thiomorpholin-4-yl and 1,1,3-trioxo-thiomorpholin-4-yl can be present in a compound of the invention.

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

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

The present invention includes all stereoisomeric forms of the compounds of the formulae I and Ia and their salts. With respect to each chiral center, independently of any other chiral center, the compounds of formulae I and Ia can be present in S configuration or substantially S configuration, or in R configuration or substantially R configuration, or as a mixture of the S isomer and the R isomer in any ratio. 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 according to the invention which can exist as enantiomers can be present in enantiomerically pure form, both as levorotatory and as dextrorotatory antipodes, and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios including racemates. In the case of a E/Z isomerism, or cis/trans isomerism, for example on double bonds or rings, the invention includes both the E form and Z form, or the cis form and the trans form, as well as mixtures of these forms in all ratios. The preparation of individual stereoisomers can be carried out, for example, by

separation of a mixture of isomers by customary methods, for example by chromatography or crystallization, by the use of stereochemically uniform starting materials in 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 compound of the formula I or Ia or at the stage of a starting material or an intermediate during the synthesis. The present invention also includes all tautomeric forms of the compounds of formulae I and Ia and their salts.

In case the compounds of the formulae I and Ia contain one or more acidic and/or basic groups, i.e. salt-forming groups, the invention also comprises their corresponding physiologically or toxicologically acceptable salts, i.e. non-toxic salts, in particular their pharmaceutically acceptable salts. Thus, the compounds of the formulae I and Ia which contain an acidic group can be present on such groups, and can be used according to the invention, for example, as alkali metal salts, alkaline earth metal salts or as ammonium salts. More specific examples of such salts include sodium salts, potassium salts, calcium salts, magnesium salts, quaternary ammonium salts such as tetraalkylammonium salts, or acid addition salts with ammonia or organic amines such as, for example, ethylamine, ethanolamine, triethanolamine or amino acids. Compounds of the formulae I and Ia which contain a basic group, i.e. a group which can be protonated, can be present on such groups, and can be used according to the invention, for example, in the form of their addition salts with inorganic or organic acids. Examples for suitable acids include hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, nitric acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenedisulfonic acids, oxalic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, salicylic acid, benzoic acid, formic acid, propionic acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, sulfamic acid, phenylpropionic acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, citric acid, adipic acid, and other acids known to the person skilled in the art. If the compounds of the formulae I and Ia simultaneously contain acidic and basic groups in the molecule, the invention also includes, in addition to the salt forms mentioned, inner salts or

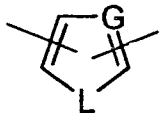
betaines or zwitterions. The salts of the compounds of the formulae I and Ia can be obtained by customary methods which are known to the person skilled in the art like, for example, by contacting the compound of the formula I or Ia with an organic or inorganic acid or base in a solvent or diluent, or by anion exchange or cation exchange from another salt. The present invention also includes all salts of the compounds of the formula I which, owing to low physiological compatibility, are not directly suitable for use in pharmaceuticals but which can be used, for example, as intermediates for chemical reactions or for the preparation of physiologically acceptable salts.

The present invention furthermore includes all solvates of compounds of the formulae I and Ia, for example hydrates or adducts with alcohols, active metabolites of the compounds of the formulae I and Ia, and also prodrugs and derivatives of the compounds of the formulae I and Ia which in vitro may not necessarily exhibit pharmacological activity but which in vivo are converted into pharmacologically active compounds, for example esters or amides of carboxylic acid groups.

The group A in the compounds of the formulae I and Ia is preferably chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het, and wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4. In one embodiment of the present invention the CH_2 groups in the group A in the compounds of formulae I and Ia are not substituted by substituents R^4. If the CH_2 groups in the group A are not substituted, the divalent group -A- in the formulae I and Ia may be replaced with the group $-Y'-CH_2-CH_2-$ wherein Y' is bonded to the group Het in formulae I and Ia, and Y' is chosen from a direct bond, CH_2, O, S and NR^{11}. Particularly preferably the group A in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-CH_2-$ and $-O-CH_2-CH_2-$, more particularly preferably from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-O-CH_2-CH_2-$, wherein the nitrogen atom and the oxygen atom are bonded to the group Het. In one embodiment of the present invention the group A is the group $-O-CH_2-CH_2-$ wherein the oxygen atom is bonded to the group Het. The group Y is preferably chosen from O and NR^{11} and more preferably is O.

In the compounds of the formula Ia the divalent group Het is preferably defined as in the compounds of the formula I. More generally, one embodiment of the present invention relates to the use of a compound of the formula I, which is defined as indicated above, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase and for the treatment of a disease in which such a stimulation, or an increase in NO level, is desired, for example a cardiovascular disorder such as atherosclerosis, coronary artery disease or cardiac insufficiency or any other diseases mentioned above or below herein.

More preferably, the divalent group Het in the compounds of the formulae I and Ia is a divalent aromatic group of the formula II



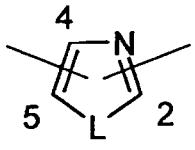
II

in which G is chosen from N and CH and L is chosen from S, O, NR^{13}, CH=CH, CH=N and N=CH, and which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5, i.e. in which one or more ring carbon atoms can carry a substituent R^5 instead of the hydrogen atoms which are present on the carbon atoms depicted in formula II or which are specified in the definition of the groups G and L, with the proviso that the ring system depicted in formula II comprises at least one hetero ring member, i.e. a group NR^{13} or an N, S or O atom, as a ring member. R^5 and R^{13} in the ring system of the formula II are defined as indicated above with respect to the compounds of the formulae I and Ia. Particularly preferably the group Het in the compounds of the formulae I and Ia and the group of the formula II is chosen from the heteroarylene groups pyridinediyl, thiazolediyl, oxazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl, i.e. the divalent residues of pyridine, thiazole, oxazole, imidazole and thiophene, which can all be substituted by one or more identical or different

substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group, which represents the nitrogen atom in the group NR^{13} in the definition of the group L, carries a group chosen from hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl. More particularly preferably the group Het in the compounds of the formulae I and Ia and the group of the formula II is chosen from the heteroarylene groups pyridinediyl, thiazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl, especially preferably from pyridinediyl and thiazolediyl, which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group, which represents the nitrogen atom in the group NR^{13} in the definition of the group L, carries a group chosen from hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl. In one embodiment of the invention the group Het in the compounds of the formulae I and Ia and the group of the formula II is a pyridinediyl group which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5.

In one embodiment of the present invention the groups representing the group Het in the compounds of the formulae I and Ia, including the group of the formula II in which the bonds via which it is connected to the two adjacent groups R^3-X and A are represented by the lines intersecting the ring sides, are bonded to the adjacent groups R^3-X and A via any two ring carbon atoms. Preferably a pyridinediyl group representing Het or the group of the formula II is bonded to the adjacent groups via positions 3 and 6 of the pyridine ring, which positions may also be numbered as positions 5 and 2, respectively, depending on the ranking order of the groups bonded to the pyridine ring, where each of the groups R^3-X and A can be present in each of the positions. I.e., in the said pyridinediyl group, which is bonded via positions 3 and 6, the group R^3-X can be present in position 3 and the group A in position 6, as well as the group R^3-X can be present in position 6 and the group A in position 3, and preferably the group R^3-X is present in position 6 and the group A in position 3.

Preferably a group of the formula IIa,

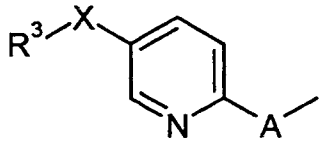


IIa

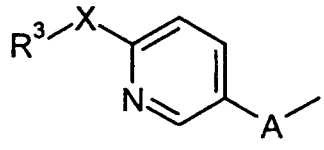
which represents Het or the group of the formula II and in which L is O, S or NR^{13}, i.e. which is a oxazolediyl, thiazolediyl or imidazolediyl group, is bonded to the adjacent groups via positions 2 and 5 or via positions 2 and 4, particularly preferably via positions 2 and 4, where each of the groups R^3-X and A can be present in each of the positions and preferably the group R^3-X is present in position 4 and the group A in position 2.

Preferably a thiophenediyl group which represents Het or the group of the formula II is bonded to the adjacent groups via positions 2 and 5 or via positions 2 and 4, which latter positions may also be numbered as positions 5 and 3, particularly preferably via positions 2 and 4, where each of the groups R^3-X and A can be present in each of the positions and preferably the group R^3-X is present in position 4 and the group A in position 2.

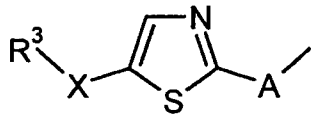
Preferred groups Het or groups of the formula II thus include the divalent heteroaromatic groups depicted in the following formulae IIIa to IIIg which represent preferred embodiments of the structural moiety R^3-X-Het-A- in the compounds of the formulae I and Ia, and in which the heteroaromatic group can be unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents R^5.



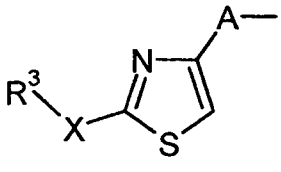
IIIa



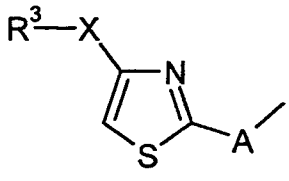
IIIb



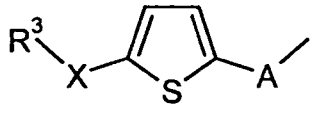
IIIc



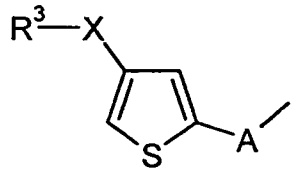
IIId



IIIe



IIIf



IIIg

Particularly preferred groups Het or groups of the formula II include the divalent heteroaromatic groups depicted in the formulae IIIb, IIIe and IIIg, especially the group depicted in formula IIIb, which represent particularly and especially preferred embodiments of the structural moiety R^3-X-Het-A- in the compounds of the formulae I and Ia.

In the compounds of the formula Ia the group X is preferably chosen from a direct bond, CH_2, O and NH, or X is absent and in this latter case the phenyl or heteroaryl group representing the group R^3 is fused to the group Het. Particularly preferably the group X in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from a direct bond and O, or in the compounds of the formula Ia the group X is absent, and more particularly preferably the group X in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from a direct bond and O. In one embodiment of the present invention the group X in the compounds of the formulae I and Ia is a direct bond. In another embodiment of the present invention the group X in the compounds of the formula Ia is absent and in this embodiment the phenyl, naphthalenyl or heteroaryl group representing the group R^3 is fused to the group Het. In a further embodiment of the present invention the group X in the compounds of the formula Ia cannot be absent, i.e. in this embodiment the group X in the compounds of the formula Ia is chosen from a direct bond, CH_2, O, S, NH and N($(C_1$-$C_4)$-alkyl). In all cases in which X is absent the phenyl, naphthalenyl

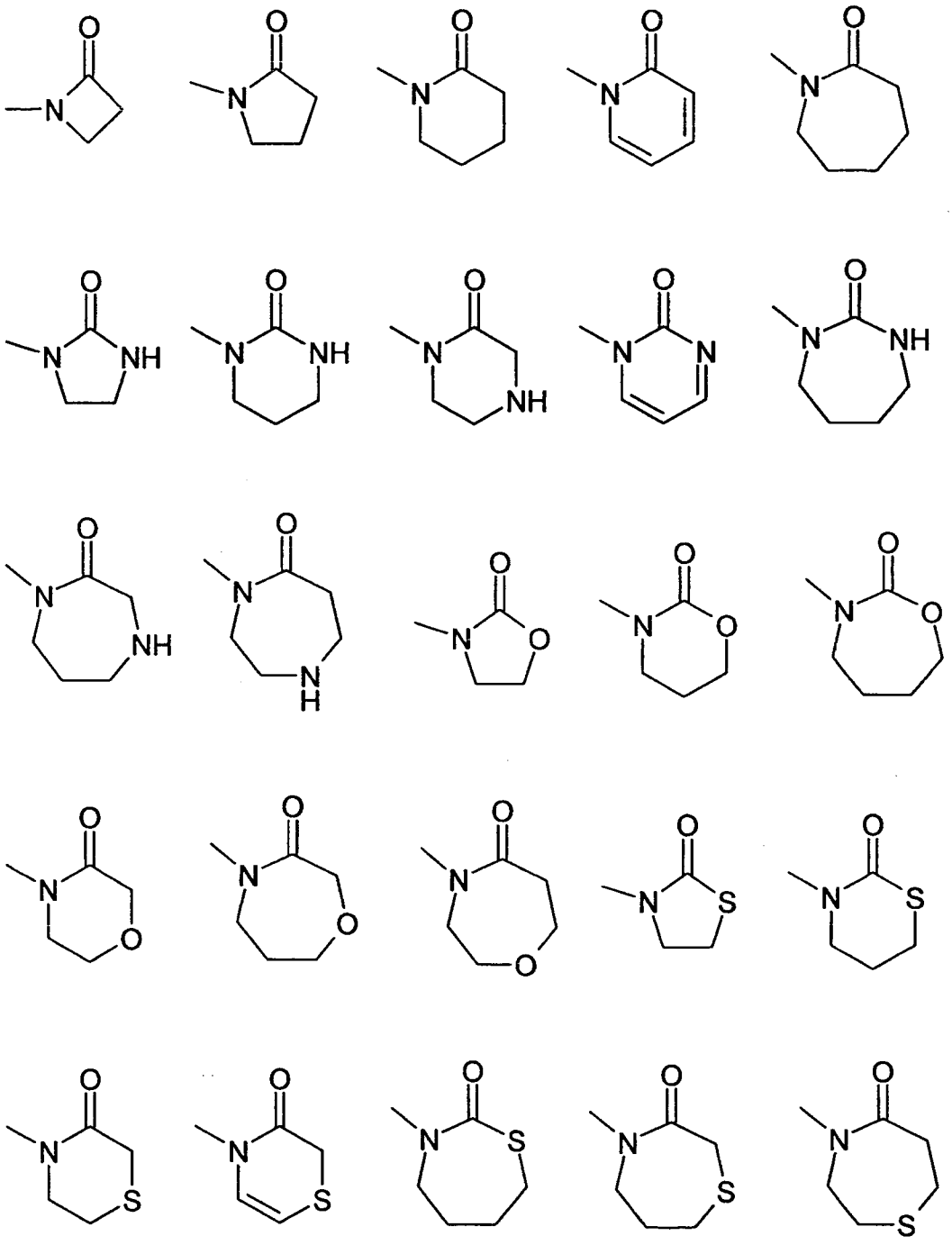
or heteroaryl group representing the group R^3 is fused to the group Het or the ring system depicted in formula II which contains the groups G and L. In case X can be absent, in a particularly preferred embodiment of the present invention the structural moiety R^3-X-Het- in the compounds of the formulae I and Ia is a bicyclic heteroaryl groups which comprises a monocyclic 5-membered or 6-membered heteroaromatic ring which represents the group Het and to which the group A is bonded, and a benzene ring which is fused to said heteroaromatic ring system and which represents the group R^3, where the heteroaromatic ring can be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and the benzene ring can be substituted as indicated above with respect to R^3. In case X is absent, the said structural moiety R^3-X-Het- is more particularly preferably chosen from quinolinyl, isoquinolinyl, benzoimidazolyl, benzothiazolyl and benzothienyl, especially preferably from quinolinyl, benzoimidazolyl and benzothiazolyl, which are all bonded to the group A via the heterocyclic ring and which can be substituted as indicated.

If the ring which can be formed by the groups R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them is a monocyclic ring system, in one embodiment of the invention it is saturated or partially unsaturated. More specifically, in one embodiment it is saturated or contains one or two double bonds within the ring, and in another embodiment it is saturated or contains one double bond within the ring, and in a further embodiment it is saturated. If the said ring is a bicyclic ring system, in one embodiment the specific ring of the bicyclic ring system to which the group A is bonded is saturated or is partially unsaturated, and in a more specific embodiment this ring contains one or two double bonds within the ring of which one double bond can be common to both rings, and the second ring of the bicyclic ring system is a saturated or an aromatic ring, in particular an aromatic ring such as a benzene ring. Preferably, a monocyclic ring formed by the groups R^1 and R^2 together with the N-CO which carries them contains 4, 5, 6 or 7 ring members and a bicyclic ring system contains 9 or 10 ring members. The ring which can be formed by the groups R^1 and R^2 together with the N-CO group is preferably a monocyclic ring system. In one embodiment of the present invention, the ring which can be formed by the groups R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them can contain, in addition to

the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, one further hetero ring member, i.e. one further ring heteroatom or heteroatom group, which is chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 and preferably is chosen from NR^{12}, S, SO and SO_2 and more preferably is chosen from NR^{12} and S. If the heterocycle formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them is substituted by one or more identical or different substituents R^8, it preferably is substituted by one, two, three, four or five, more preferably by one, two, three or four, particularly preferably by one, two or three, more particularly preferably by one or two identical or different substituents R^8 on ring carbon atoms, in addition to the oxo group depicted in formulae I and Ia and to oxo groups on ring sulfur atoms and/or groups R^{12} on ring nitrogen atoms which may be present.

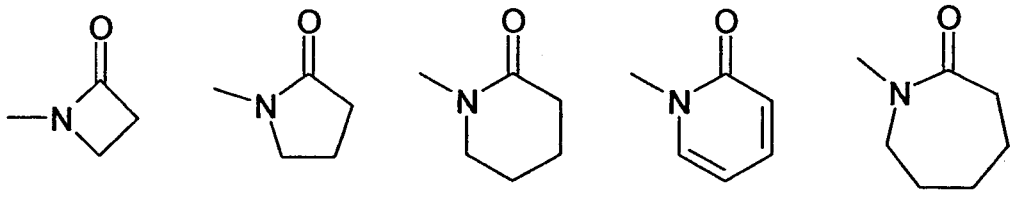
If R^1 and R^2, together with the N-CO group depicted in formulae I and Ia which carries them, form a ring, in one embodiment of the invention they form a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring, for example a monocyclic 5-membered or 6-membered ring, which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member group chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8. Further hetero ring members which are present in a ring formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them are preferably chosen from NR^{12}, O and S, more preferably from NR^{12} and S. The group $-N(R^2)-CO-R^1$ in the formulae I and Ia which results if R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them form a ring, is more preferably chosen from 2-oxo-azetidin-1-yl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl, 2-oxo-azepan-1-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl, 2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-1-yl, 2-oxo-piperazin-1-yl, 2-oxo-[1,3]diazepan-1-yl, 2-oxo-[1,4]diazepan-1-yl, 7-oxo-[1,4]diazepan-1-yl, 2-oxo-oxazolidin-3-yl, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl, 2-oxo-[1,3]oxazepan-3-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 3-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl, 5-oxo-[1,4]oxazepan-4-yl, 2-oxo-thiazolidin-3-yl, 2-oxo-[1,3]thiazinan-3-yl, 3-oxo-thiomorpholin-4-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,4]thiazin-4-yl,

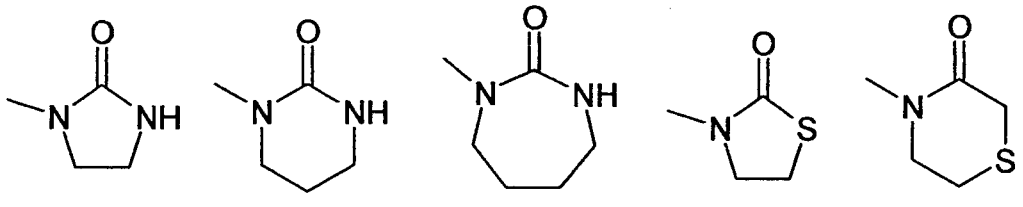
2-oxo-[1,3]thiazepan-3-yl, 3-oxo-[1,4]thiazepan-4-yl and 5-oxo-[1,4]thiazepan-4-yl, i.e. from the groups depicted in the following formulae

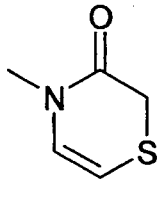


in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by a line starting at a ring nitrogen atom, and which in part may also be named differently as regards the indication of the saturation, for example as 3-oxo-2,3-dihydro-

[1,4]thiazin-4-yl in the case of group 3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,4]thiazin-4-yl. Particularly preferably the group which results if R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them form a ring, is chosen from 2-oxo-azetidin-1-yl, 2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-oxo-piperidin-1-yl, 2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl, 2-oxo-azepan-1-yl, 2-oxo-imidazolidin-1-yl, 2-oxo-hexahydropyrimidin-1-yl, 2-oxo-[1,3]diazepan-1-yl, 2-oxo-thiazolidin-3-yl, 3-oxo-thiomorpholin-4-yl, 3-oxo-3,4-dihydro-2H-[1,4]thiazin-4-yl, i.e. from the groups depicted in the following formulae.

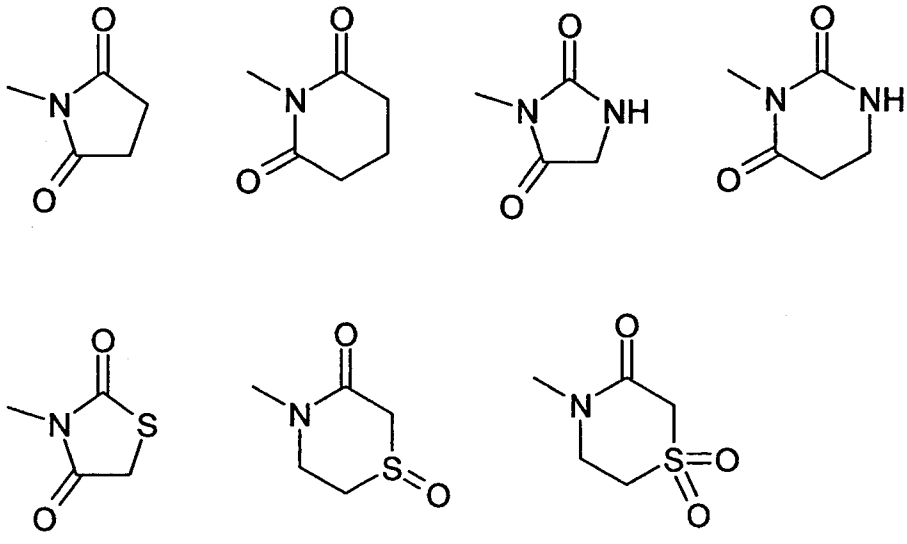






All the specified rings formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them can be substituted on carbon atoms by one or more identical or different substituents R^8, and/or can carry on a ring nitrogen atom which is not bonded to the group A a group R^{12}, and/or can carry on a ring sulfur atom one or two oxo groups, to give a substituted group as indicated above. As examples of such groups which are substituted by an oxo group on a carbon atom or by one or two oxo groups on a sulfur atom, and which can represent the group $-N(R^2)-CO-R^1$ in the formulae I and Ia and in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by a line starting at a ring nitrogen atom, the groups 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2,6-dioxo-

piperidin-1-yl, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl, 2,6-dioxo-hexahydropyrimidin-1-yl, 2,4-dioxo-thiazolidin-3-yl, 1,3-dioxo-thiomorpholin-4-yl and 1,1,3-trioxo-thiomorpholin-4-yl may be mentioned, i.e. groups of the following formulae,



which can all be substituted additionally on carbon atoms by one or more identical or different substituents R^8 and/or can carry on a ring nitrogen atoms which is not bonded to the group A a group R^{12}, and which, like all suitable groups in the compounds of formulae I and Ia, can be present in tautomeric forms, for example as a 2,5-dihydroxypyrrol-1-yl group in the case of the 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl group, as a 2,5-dihydroxyimidazol-1-yl group in the case of the 2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl group, or as a 5-hydroxy-1,1-dioxo-2,3-dihydro-[1,4]thiazin-4-yl group in the case of the 1,1,3-trioxo-thiomorpholin-4-yl group.

If R^1 and R^2 do not form a ring together with the N-CO group which carries them, they preferably are independently of each other chosen from $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}- and heteroaryl-C_nH_{2n}-, more preferably from $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-, phenyl, phenyl-CH_2-, heteroaryl and heteroaryl-CH_2-, particularly preferably from $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-, phenyl- and heteroaryl-, and in each case R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl can both be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and the groups phenyl and heteroaryl can both be substituted by one

or more identical or different substituents R^7. If R^1 and R^2 do not form a ring together with the N-CO group which carries them, in one embodiment of the present invention R^2 is hydrogen and R^1 is defined as indicated. If R^2 is an alkenyl group or an alkynyl group, preferably the nitrogen atom carrying R^2 is not in conjugation with a double bond or triple bond, i.e., preferably the nitrogen atom carrying R^2 is not directly bonded to a carbon atom in an alkenyl group or alkynyl group which is part of a double bond or triple bond.

In the compounds of the formula Ia the groups R^1 and R^2 preferably are independently of each other chosen from $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-alkenyl, $(C_3\text{-}C_6)$-alkynyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}- and heteroaryl-C_nH_{2n}-, and R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-alkenyl and $(C_3\text{-}C_6)$-alkynyl can all be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and the groups C_nH_{2n} can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, and all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^7,
or R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members or heteroatom groups chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8.

Particularly preferably, in the compounds of the formula Ia the groups R^1 and R^2 are chosen from $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}- and heteroaryl-C_nH_{2n}-, and R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl can both be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^7,

or R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 7-membered, monocyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8.

In the compounds of the formula I the groups R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, preferably form a 4-membered to 7-membered, monocyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8.

In one embodiment of the present invention, the groups R^1 and R^2 in the compounds of formulae I and Ia, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8, and wherein preferred features of this embodiment are those outlined above. For example, in a preferred feature of this embodiment the ring formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them is a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring, for example a 5-membered or 6-membered ring, which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member which is preferably chosen from NR^{12}, O and S, more preferably from NR^{12} and S, and which can be substituted, for example, by an oxo group on a carbon atom. In one embodiment of the present invention the ring formed by R^1 and R^2 and

the N-CO group which carries them does not contain a further hetero ring member in addition to the nitrogen atom which is part of the N-CO group, where in this embodiment the ring can likewise be substituted as indicated.

In the compounds of the formula Ia the group R^3 is preferably chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-SO_2NH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, and more preferably by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-. Particularly preferably the group R^3 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl, and preferably is a phenyl group or heteroaryl group and more preferably is a phenyl group, which groups can all be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-. A heteroaryl group representing R^3 is preferably chosen from pyridinyl, quinolinyl, thiophenyl, isoxazolyl and pyrimidinyl, more preferably from pyridinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl and thiophenyl, and is thiophenyl in one embodiment of the invention, which groups can all be substituted as indicated. Preferably the optional substituents on the group R^3 are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, and CF_3, more preferably from halogen and (C_1-C_4)-alkyl.

Particularly preferably R^3 is a phenyl group which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl and CF_3. Especially preferably R^3 is a phenyl group which is substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen atoms and (C_1-C_4)-alkyl groups, in particular from fluorine atoms, chlorine atoms, methyl groups and ethyl groups. A phenyl group representing R^3 is preferably a substituted phenyl group. In a substituted group R^3 the number of substituents preferably is one, two, three, four or five, more preferably one, two, three or four, particularly preferably one, two or three, more particularly preferably one or two. In one embodiment of the present invention the group R^3 is a carbocyclic group, i.e. a phenyl group or a naphthalenyl group, and in another embodiment of the invention the group R^3 is a monocyclic group, i.e. a phenyl group or a monocyclic heteroaryl group, for example a thienyl group, and in another embodiment of the invention R^3 is a phenyl group, a naphthalenyl group or a monocyclic heteroaryl group, for example a thienyl group, where all these groups can be substituted as indicated. In one embodiment of the present invention the group R^3 in the compounds of the formula Ia is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyloxy-(C_1-C_6)-alkyl-, OH, (C_1-C_6)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_3)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_6)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_6)-alkylamino, di$((C_1-C_6)$-alkyl)amino, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, $((C_1-C_6)$-alkyl)$NHSO_2$-, di$((C_1-C_6)$-alkyl)NSO_2-, H_2NSO_2- and (C_1-C_6)-alkyl-SO_2-.

In the compounds of the formula Ia the group R^4 is preferably chosen from (C_1-C_4)-alkyl and fluorine. Particularly preferably the group R^4 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from methyl and fluorine, and especially preferably R^4 is fluorine. The total number of substituents R^4 in a substituted group A, which in general can be one, two, three, four, five or six, is preferably one, two, three or four, more preferably one or two.

In the compounds of the formula Ia the group R^5 is preferably chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, di((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl-, ((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl-, ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-. Particularly preferably the group R^5 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, more particularly preferably from halogen, (C_1-C_4)-alkyl and CF_3. Especially preferably the group Het in the compounds of the formulae I and Ia is unsubstituted or substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine, chlorine, methyl and CF_3, in particular fluorine, chlorine and methyl, for example fluorine substituents, and more especially preferably the group Het is unsubstituted. The number of substituents R^5, which are present on a substituted group Het, preferably is one, two, three or four, more preferably one, two or three, particularly preferably one or two, more particularly preferably one.

In the compounds of the formula Ia the group R^6 is preferably chosen from fluorine, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy, (C_1-C_4)-alkylmercapto, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, di((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl-, ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN and CF_3. Particularly preferably the group R^6 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from fluorine, (C_1-C_4)-alkyloxy, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, di((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl-, ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl-, COOH and CF_3, more particularly preferably from fluorine, ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl- and COOH, especially preferably from ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl- and COOH. The number of substituents R^6 preferably is one, two or three, more preferably one or two, particularly preferably one.

In the compounds of the formula Ia the group R^7 is preferably chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be

substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-. Particularly preferably the group R^7 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, more particularly preferably from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH- and CF_3, especially preferably from fluorine, chlorine, methyl, NH_2 and CF_3. The number of substituents R^7 preferably is one, two, three or four, more preferably one, two or three, particularly preferably one or two, more particularly preferably one.

In the compounds of the formula Ia the group R^8 is preferably chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one ore more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy. Particularly preferably the group R^8 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-,

$CONH_2$, CN and CF_3, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one ore more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy. More particularly preferably the group R^8 in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl- and CF_3, especially preferably from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, and CF_3, more especially preferably from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, oxo and CF_3. Substituents R^8 which are present in a non-aromatic ring in the heterocycle formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them, in particular in the ring which contains the said N-CO group, for example in a non-aromatic monocyclic heterocycle formed by R^1 and R^2 together with the N-CO group, are preferably chosen from (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino and $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, more preferably from (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}- and oxo, particularly preferably from (C_1-C_4)-alkyl and oxo, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one ore more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy. The number of substituents R^8 preferably is one, two, three, four or five, more preferably one, two, three or four, particularly preferably one, two or three, more particularly preferably one or two.

In the compounds of the formula Ia the group R^{11} is preferably chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-. Particularly preferably the group R^{11} in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, more particularly preferably from hydrogen and methyl. Especially preferably R^{11} is hydrogen.

In the compounds of the formula Ia the group R^{12} is preferably chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO-, heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy. Particularly preferably the group R^{12} in the compounds of the formulae I and Ia is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, more particularly preferably from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO- and $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO-, especially preferably from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, more especially preferably from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl. In one embodiment of the present invention the group R^{12} is hydrogen.

In the compounds of the formulae I and Ia the group R^{13} is preferably chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl and more preferably from hydrogen and methyl. Particularly preferably R^{13} is hydrogen.

In the compounds of the formula Ia a heteroaryl group is preferably a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one, two or three identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S. Particularly preferably a heteroaryl group in the compounds of the formulae I and Ia is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one or two identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S.

In the compounds of the formula Ia the number n is preferably 0, 1 or 2, wherein all numbers n are independent of each other and can be identical or different. Particularly preferably the number n in the compounds of the formulae I and Ia is 0 or 1, wherein all numbers n are independent of each other and can be identical or different. An example of the group phenyl-C_nH_{2n}- in which the number n is 1 is the benzyl group (= phenyl-CH_2-).

In preferred embodiments of the present invention one or more or all of the groups contained in the compounds of formulae I and Ia can independently of each other have any of the preferred definitions of the groups specified above or any one or some of the specific denotations which are comprised by the definitions of the groups and specified above, all combinations of preferred definitions and/or specific denotations being a subject of the present invention. Also with respect to all preferred embodiments the invention includes the compounds of the formulae I and Ia in all stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in all ratios, and their physiologically acceptable salts, as well as their tautomeric forms.

For example, one such embodiment of the present invention relates to compounds of the formula Ia in which simultaneously

A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is chosen from pyridinediyl, thiazolediyl, oxazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group carries a group chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

X is chosen from a direct bond and O;

R^1 and R^2 are independently of each other chosen from (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, and heteroaryl-C_nH_{2n}-, and R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups (C_1-C_4)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl can both be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^7,

or R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 7-membered, monocyclic, saturated or unsaturated heterocycle which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^4 is chosen from methyl and fluorine;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^6 is chosen from fluorine, (C_1-C_4)-alkyloxy, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, di((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl-, ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl-, COOH and CF_3;

R^7 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or

more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, $CONH_2$, CN and CF_3, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one ore more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{12} is chosen from H, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO- and $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO-;

R^{13} is chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

heteroaryl is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group containing one or two identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0 or 1, wherein all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof.

Another such embodiment of the present invention relates to compounds of the formula Ia, in which simultaneously

A is chosen from -CH_2-CH_2-CH_2- and -Y-CH_2-CH_2- wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is chosen from pyridinediyl and thiazolediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is a direct bond;

and the other groups are defined as in any other definition of the compounds of the formula Ia above or below;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof.

Another such embodiment of the present invention relates to compounds of the formulae I and Ia in which simultaneously

A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is chosen from pyridinediyl, thiazolediyl, oxazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group carries a group chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

X is chosen from a direct bond and O;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 7-membered, monocyclic, saturated or unsaturated heterocycle which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-

alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^4 is chosen from methyl and fluorine;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, di((C_1-C_4)-alkyl)aminocarbonyl-, ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonyl-, $CONH_2$, CN and CF_3, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one ore more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl;

R^{12} is chosen from H, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, ((C_1-C_4)-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO- and ((C_1-C_4)-alkyl)-O-CO-;

R^{13} is chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

heteroaryl is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group containing one or two identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0 or 1, wherein all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof.

Another such embodiment of the present invention relates to compounds of the formulae I and Ia in which simultaneously

A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein Y is chosen from O and NH and wherein Y is bonded to the group Het;

Het is chosen from pyridinediyl, thiazolediyl, oxazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group carries a group chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

X is chosen from a direct bond and O;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 7-membered, monocyclic, saturated or unsaturated heterocycle which, in addition to the nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-

alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof.

Another such embodiment of the present invention relates to compounds of the formulae I and Ia in which simultaneously

A is chosen from -CH_2-CH_2-CH_2- and -Y-CH_2-CH_2- wherein Y is chosen from O and NH and Y is bonded to the group Het;

Het is a pyridinediyl or thiazolediyl group which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is a direct bond;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-

C_4)-alkyimercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

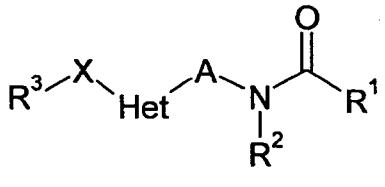
R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;
in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof;

where in this embodiment the group Het preferably is a pyridinediyl group which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5.

Another such embodiment of the present invention relates to novel compounds of the formula I



I

in which
A is chosen from -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2- and -Y-CH_2-CH_2-, wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one or two identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is chosen from a direct bond, CH_2, O and NH;

R^1 and R^2 are independently of each other chosen from $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-alkenyl, $(C_3\text{-}C_6)$-alkynyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}- and heteroaryl-C_nH_{2n}-, and R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-alkenyl and $(C_3\text{-}C_6)$-alkynyl can all be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and the groups C_nH_{2n} can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, and all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents R^7, or R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyloxy-$(C_1\text{-}C_2)$-alkyl-, OH, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_2)$-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_4)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1\text{-}C_4)$-alkylamino, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)amino, $((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-SO_2-;

R^4 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and fluorine;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^6 is chosen from fluorine, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy, (C_1-C_4)-alkylmercapto, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN and CF_3;

R^7 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-;

R^{12} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO-, heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{13} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and phenyl-C_nH_{2n}-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy, where all groups R^{13} are independent of each other and can be identical or different;

heteroaryl is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one, two or three identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0, 1 or 2, where all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof;

excluding compounds comprised by this definition which have already been described such as 2-(2-acetylaminoethylamino)-3-cyano-5-(pyridin-4-yl)pyridine, 2-(2-propionylaminoethylamino)-3-cyano-5-(pyridin-4-yl)pyridine and 3-cyano-2-(2-nicotinoylaminoethylamino)-5-(pyridin-4-yl)pyridine.

Another such embodiment of the present invention relates to compounds of the formula Ia in which simultaneously

A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein Y is chosen from O and NH and wherein Y is bonded to the group Het;

Het is chosen from the pyridinediyl, thiazolediyl, oxazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group carries a group chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

X is absent and the phenyl group representing the group R^3 is fused to the group Het;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 7-membered, monocyclic, saturated or unsaturated heterocycle which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof.

Besides the use of the compounds of the formula Ia defined afore in which the group X is absent, for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase and for the treatment of a disease in which such a stimulation, or an increase in NO level, is desired, for example cardiovascular disorders such as atherosclerosis, coronary artery disease or cardiac insufficiency or any other diseases mentioned above or below herein, also the novel compounds of the formula Ia defined afore in which the group X is absent, themselves, i.e. the novel compounds per se, are a subject of the present invention.

As in any embodiment of the invention, in the preceding embodiments, which contain exemplary definitions of compounds according to the invention, one or more or all of the groups can have any of its preferred definitions specified above or any one or some of the specific denotations which are comprised by its definitions and are specified above.

A further embodiment of the present invention relates to any of the individual compounds of the formulae I and Ia which are specifically disclosed herein, including the compounds of all examples described below, in the form of the respective free compound as well as in the form of the physiologically acceptable salts thereof in general and, if a specific salt is disclosed herein, in the form of this specific salt, as well as to all tautomeric forms of the free compounds and their salts if tautomeric forms exist. I.e., this embodiment encompasses the physiologically acceptable salts in general of any individual compound specifically disclosed herein, irrespective thereof whether the compound is specifically disclosed as the free compound or as a specific salt. For example, as regards the compound 1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one which is specifically disclosed as the free compound, subjects of the present invention are "1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one" and "1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one or a physiologically acceptable salt thereof". As regards the compound 4-(3-(6-phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one which is specifically disclosed as its trifluoroacetic acid salt, subjects of the present invention are "4-(3-(6-phenylpyridin-3-

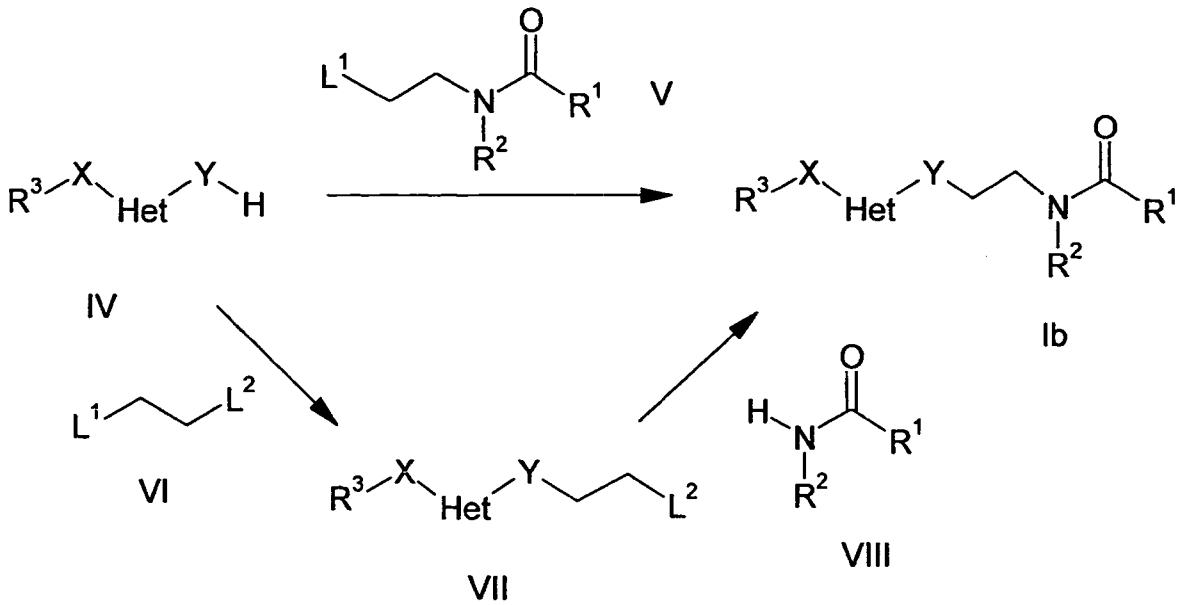
yl)propyl)thiomorpholin-3-one", "4-(3-(6-phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one or a physiologically acceptable salt thereof" and "4-(3-(6-phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one trifluoroacetic acid salt". Thus, a subject of the present invention is a compound chosen from all individual compounds which are specifically disclosed herein, irrespective thereof whether they are disclosed as the free compound or as a specific salt, including the compounds

1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one,
4-(3-(6-phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one,
4-(3-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
4-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
4-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one,
4-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one,
3-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one,
4-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one,
1-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)piperidin-2-one,
1-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)azetidin-2-one,

1-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidine-2,4-dione,
3-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)imidazolidine-2,4-dione,
1-(2-(5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one,
1-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrole-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)-1H-pyridin-2-one,
1-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidin-2-one,
3-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)imidazolidine-2,4-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)oxazolidin-2-one,
1-(2-(6-(3-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-methylthiophen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4,5-trifluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(pyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-cyanophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-cyanophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(naphthalen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(naphthalen-1-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-acetylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-dichlorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,

1-(2-(6-(3-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-tert-butylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-ethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,5-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-dimethylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-chloropyridin-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(5-cyanothiophen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-fluoropyridin-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
4-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propylcarbamoyl)butyric acid,
2-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)isoindole-1,3-dione,
1-(2-(5-(1-methyl-1H-benzoimidazol-2-yl)pyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one,
N-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)acetamide,
2-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)isoindole-1,3-dione,
4-chloro-N-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)benzamide,
4-aminofurazan-3-carboxylic acid (2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)amide,
N-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)isonicotinamide,
N-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)acetamide,
N-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)benzamide,
cyclopropanecarboxylic acid (2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)amide,
1-(2-(6-(quinolin-8-yll)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-methylsulfonylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, and
1-(2-(6-(3-methylsulfonylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
or a physiologically acceptable salt thereof.

A further subject of the present invention are processes of preparation by which the compounds of the formulae I and Ia or salts thereof are obtainable. There are several ways of preparing the compounds by piecing suitable building blocks together. According to one of the processes, by which compounds of the formulae I and Ia can be synthesized in which the group A denotes -Y-CH_2-CH_2-, i.e. compounds of the formula Ib in which the groups Het, X, Y, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia, a compound of the formula IV and a compound of the formula V are linked in a standard alkylation reaction.



In the compounds of the formulae IV and V the groups Het, X, Y, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The compounds of the formulae IV and V can also be employed in the form of salts. The group L^1 in the compounds of the formula V is a leaving group which is nucleophilically substitutable by the amino group, hydroxyl group or mercapto group representing the group -Y-H in the compounds of the formula IV. Examples of suitable leaving groups L^1 are halogen, in particular chlorine and bromine, and arylsulfonyloxy groups and alkylsulfonyloxy groups such as benzenesulfonyloxy, toluenesulfonyloxy, nitrobenzenesulfonyloxy,

methanesulfonyloxy and trifluoromethanesulfonyloxy. When compounds of the formula V containing such leaving groups L^1 are employed, for binding the liberated acid of the formula L^1-H and/or enhancing the nucleophilicity of the compound of the formula IV in the alkylation reaction it is often advantageous to employ a suitable base such as an amine, for example a tertiary amine like triethylamine, ethyldiisopropylamine, pyridine, an amide salt, for example sodium amide or lithium diisopropylamide, an organometallic compound, for example an organolithium compound like n-butyllithium, an alkali metal or alkaline earth metal hydride, for example lithium hydride, sodium hydride or calcium hydride, an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide or quaternary ammonium hydroxide, for example lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, benzyltrimethylammonium hydroxide, an alkali metal or alkaline earth metal alkoxide, for example sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium tert-butoxide, or another basic alkaline metal or earth alkaline metal compound, for example a carbonate like sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, a hydrogencarbonate like sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, or another basic salt, or a mixture of two or more bases. The base can be employed before the actual alkylation reaction is performed in order to convert the compound of the formula IV into its corresponding salt. The reaction of the compounds of the formulae IV and V is usually carried out in an inert solvent, which can be protic or aprotic and aqueous or non-aqueous, such as a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon, for example n-heptane, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, an ether, for example diethyl ether, diisopropyl ether, 1,2-dimethoxyethane (= DME), tetrahydrofuran (= THF), dioxane, an ester, for example ethyl acetate, butyl acetate, an amide, for example N,N-dimethylformamide (= DMF), N-methylpyrrolidin-2-one (= NMP), a nitrile, for example acetonitrile, an alcohol, for example methanol, ethanol, isopropanol, n-butanol, or another solvent, for example water, pyridine, dimethyl sulfoxide (= DMSO), or a mixture of two or more solvents, including a mixture of water and an organic solvent which is miscible or immiscible with water. The reaction of the compounds of the formulae IV and V can be carried out in a wide temperature range. Usually it is advantageous to perform the reaction at temperatures from about -20 °C to about the boiling point of the

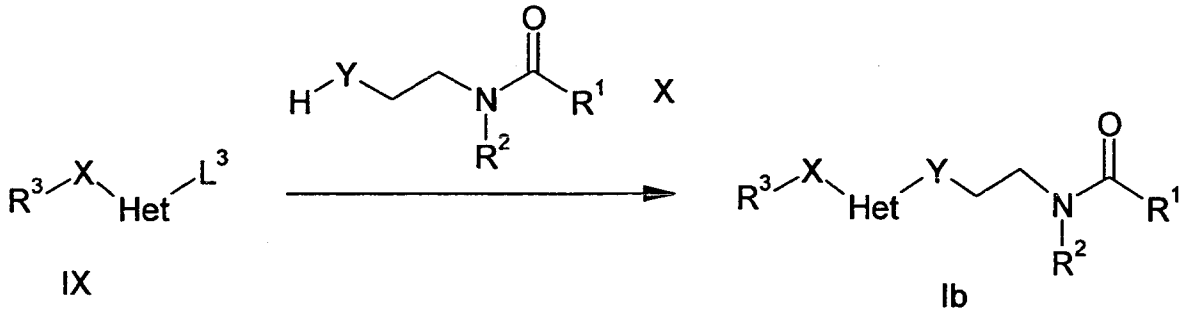
solvent used, preferably at from about 0 °C to about 100 °C. As is usual, the detailed conditions of a specific preparation, including the solvent, the base, the temperature, the order of addition, the molar ratios and other parameters, are routinely chosen by the person skilled in the art in view of the characteristics of the starting compounds and the target compound.

Besides halogen or a sulfonyloxy group, the leaving group L^1 can also be a hydroxyl group, for example, and the linking of the compounds of the formulae IV and V be effected under the conditions of the Mitsunobu reaction. In such a reaction a hydroxyl compound is activated by reaction with an azodicarboxylic acid ester like diethyl azodicarboxylate (DEAD) or diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) and a phosphane like triphenylphosphane or tributylphosphane, and becomes susceptible to nucleophilic substitution. The reaction can usually be carried under mild conditions in an aprotic solvent like an ether, for example tetrahydrofuran or dioxane, at temperatures from about 0° C to about room temperature. Details on the Mitsunobu reaction are given, for example, in Mitsunobu, Synthesis (1981) 1.

Instead of reacting the compound of the formula IV with the compound of the formula V and thereby simultaneously introducing the group $-CH_2-CH_2-$ and the group $-N(R^2)-CO-R^1$, these two groups can also be introduced stepwise by first reacting a compound of the formula IV with a compound of the formula VI and then reacting the obtained compound of the formula VII, or a compound generated from the compound of the formula VII, with a compound of the formula VIII. In the compounds of the formulae IV, VI, VII and VIII the groups Het, X, Y, R^1, R^2, R^3 and L^1 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and the compounds of the formula V and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The compounds of the formulae IV, VI and VII can also be employed in the form of salts. The group L^2 in the compounds of the formulae VI and VII can be a nucleophilically substitutable leaving group like the group L^1 and be defined as the group L^1 in the compound of the formula V, and be identical to or different from L^1. If L^2 is a leaving group, the formation of the desired product of the formula VII in the reaction of the compounds

of the formulae IV and VI can be achieved by employing suitable reaction conditions, for example employing an excess of the compound of the formula VI, or by employing a compound of the formula VI which contains two leaving groups L^1 and L^2 of different reactivity. The group L^2 in the compound of the formula VI, instead of being a leaving group, can also be a protected form of a leaving group or a precursor of a leaving group which is converted into a leaving group in the compound of the formula VII. For example, the group L^2 in the compound of the formula VI can be a hydroxyl group, or the group L^2 in the compound of the formula VI can be an esterified or etherified hydroxyl group which in the compound of the formula VII is converted into a hydroxyl group, and the hydroxyl group representing the group L^2 in the obtained compound of the formula VII can be converted into a halogen atom or a sulfonyloxy group, for example a bromine atom by treatment with hydrogen bromide or phosphorus tribromide or a methanesulfonyloxy group by treatment with methanesulfonyl chloride. Such conversions can be performed under standard conditions known to the skilled person. Another example of such a compound of the formula VI is a 2-halogen-substituted acetic acid ester, for example a 2-bromoacetic acid (C_1-C_4)-alkyl ester. After alkylation of the compound of the compound of the formula IV with such an ester to give a compound of the formula VII in which the -CH_2-CH_2-L^2 moiety is replaced with a -CH_2-CO-O-(C_1-C_4)-alkyl moiety, the ester group can be reduced to a hydroxyl group, for example with a complex hydride reducing agent such as lithium borohydride, to give a compound of the formula VII in which L^2 is hydroxyl, which can then be converted into a compound of the formula VII in which L^2 is methanesulfonyloxy, for example. All the above explanations on the reaction of the compounds of the formulae IV and V, for example with respect to bases which may be added, apply correspondingly to the reactions of the compounds of the formulae IV and VI and the reaction of the compounds of the formulae VII and VIII.

Instead of introducing the group Y by means of the same starting compound which introduces the R^3-X-Het- moiety, the group Y can also be introduced by means of the starting compound which introduces the -N(R^2)-CO-R^1 moiety, and a compound of the formula Ib prepared by reaction of suitable compounds of the formulae IX and X.

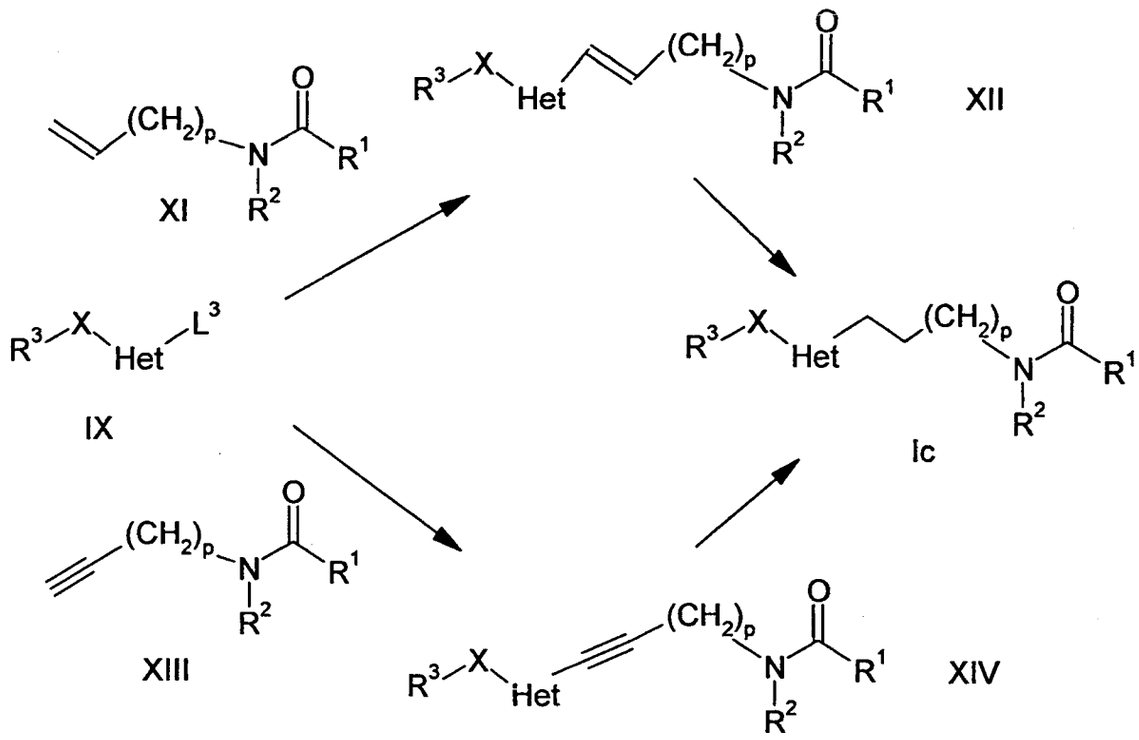


In the compounds of the formulae IX and X the groups Het, X, Y, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The group L^3 in the compounds of the formula IX is a leaving group which can be replaced with the group Y in a nucleophilic aromatic substitution reaction. Examples of leaving groups L^3 in a compound of the formula IX which can undergo such a reaction, are halogen, for example chlorine, bromine or iodine, and sulfonyloxy groups such as trifluoromethanesulfonyloxy. The compounds of the formulae IX and X can also be employed in the form of salts. All the above explanations on the reaction of the compounds of the formulae IV and V, for example with respect to bases which may be added, apply to the reaction of the compounds of the formulae IX and X correspondingly.

The starting compounds of the formulae IV, V, VI, VIII, IX and X, as well as other starting compounds for the preparation of the compounds of the invention discussed herein, are commercially available or can be prepared according to, or analogously to, procedures which are described in the literature and familiar to the person skilled in the art. Compounds of the formulae IV and IX, for example, in which the group X is O, S, NH or N($(C_1$-$C_4)$-alkyl), can be obtained in a nucleophilic aromatic substitution reaction, similarly to the reaction of the compounds of the formulae IX and X, from a respective compound of the formula R^3-X-H and a suitable heteroaromatic compound containing a leaving group. Compounds of the formulae IV and IX in which the group X is CH_2 can be obtained by reaction of a metalated heteroaromatic compound

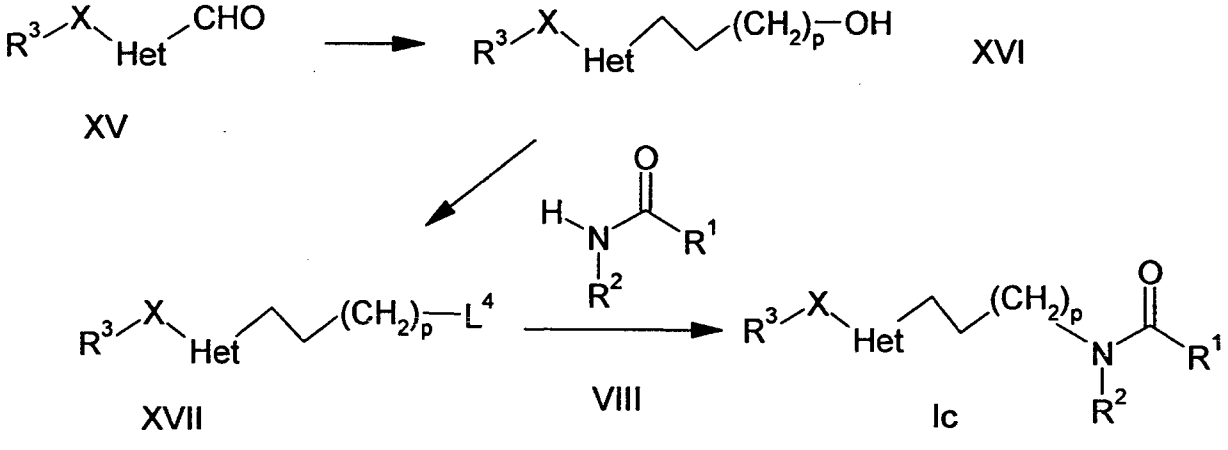
comprising the group Het with an alkylating agent which introduces the R^3-CH_2- moiety, or by reduction of a compound which contains a R^3-CO-Het- or R^3-CH(OH)-Het- moiety which can in turn be obtained by an acylation reaction or by reaction of an aldehyde with a metalated heteroaromatic compound. Compounds of the formula IV and IX in which the group X is a direct bond, can be obtained in a transition metal-catalyzed Suzuki coupling reaction from a halogen-substituted heteroaromatic compound comprising the group Het and a boronic acid derivative. Compounds of the formulae V and X can be obtained by acylating amines of the formulae L^1-CH_2-CH_2-N(R^2)-H and H-Y-CH_2-CH_2-N(R^2)-H or alkylating amides of the formula VIII and optionally modifying a group in a desired manner, for example converting a hydroxyl group representing the group H-Y- into a halogen atom or a sulfonyloxy group representing the group L^1, such as a bromine atom by treatment with hydrogen bromide or phosphorus tribromide or a methanesulfonyloxy group by treatment with methanesulfonyl chloride under standard conditions (cf., for example, the preparation of methanesulfonic acid 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl ester from methanesulfonyl chloride and 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine-2,5-dione described in WO 2004/089903). Compounds of the formula VIII can be obtained by acylation of amines of the formula R^2-NH_2 or, in case R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them form a ring, from suitable bifunctional starting compounds such as from amino-substituted carboxylic acids by cyclization or from dicarboxylic acids by conversion into the imides, for example.

Compounds of the formulae I and Ia in which the group A denotes -CH_2-CH_2- or -CH_2-CH_2-CH_2-, i.e. compounds of the formula Ic in which the number p is 0 or 1 and all other groups are defined as in the compounds of the formulae I and Ia, can be prepared by reacting a compound of the formula IX with an amide of the formula XI or XIII which comprises a terminal alkenyl or alkynyl moiety, respectively, in the unsaturated substituent on the nitrogen atom to give an intermediate of the formula XII or XIV which can then be converted into a compound of the formula Ic by catalytic hydrogenation, for example in the presence of a palladium catalyst.



In the compounds of the formulae IX and XI to XIV the groups Het, X, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The number p in the compounds of the formulae XI to XIV is 0 or 1. Like the $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-CH_2-CH_2-$ groups representing the group A in the compounds of the formulae I and Ia, the alkenyl and alkynyl group in the compounds of the formulae XI to XIV can optionally be substituted by suitable substituents, for example alkyl substituents. The group L^3 in the compounds of the formula IX is a leaving group such as halogen, for example chlorine, bromine or iodine, or a sulfonyloxy group, for example trifluoromethanesulfonyloxy, as explained above. The reaction of a compound of the formula IX with a compound of the formula XI or XIII is carried out under the conditions of the well-known Heck reaction and Sonogashira reaction, respectively, in the presence of a transition metal catalyst such as a palladium catalyst and, in the case of the Sonogashira reaction, a copper co-catalyst such as copper iodide (cf. de Meijere et al., Angew. Chem. Int. Ed. 33 (1994) 2379).

A further process for the preparation of compounds of the formulae I and Ia in which the group A denotes $-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$, i.e. compounds of the formula Ic in which the number p is 0 or 1 and the other groups are defined as in the compounds of the formulae I and Ia, starts from heteroaromatic aldehydes of the formula XV in which the carbon chain can be elongated to give the hydroxyalkyl compounds of the formula XVI which, after conversion of the hydroxyl group into a leaving group to give the compounds of the formula XVII, can be used for the alkylation of compounds of the formula VIII to give compounds of the formula Ic.

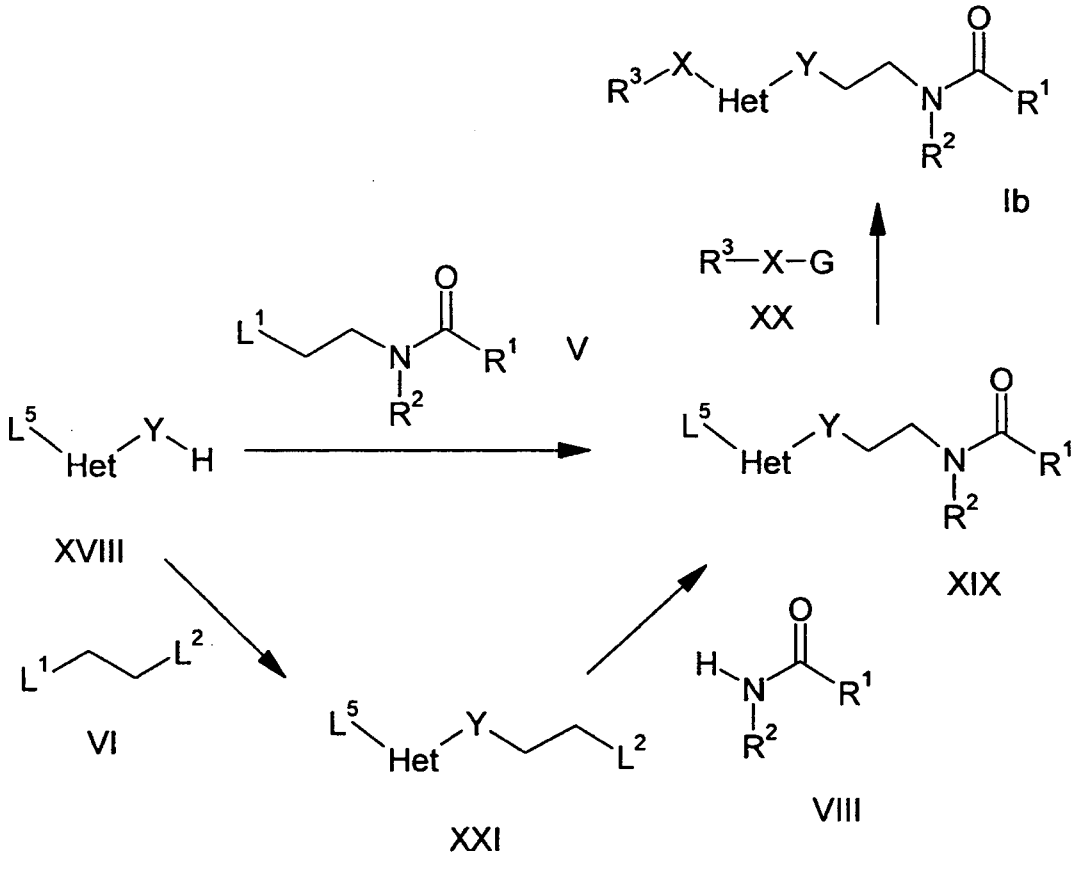


In the compounds of the formulae VIII and XV to XVII the groups Het, X, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The number p in the compounds of the formulae XVI and XVII is 0 or 1. Like the $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-CH_2-CH_2-$ groups representing the group A in the compounds of the formulae I and Ia, the carbon chains in the compounds of the formulae XV to XVII can optionally be substituted by suitable substituents, for example alkyl substituents. In case the carbon atom adjacent to the group Het carries an alkyl group, the starting compound of the formula XV can thus also be a ketone instead of an aldehyde. The group L^4 in the compounds of the formula XVII is a nucleophilically substitutable leaving group. Similarly as explained above with respect to the leaving group L^1, examples of suitable leaving groups L^4 are halogen, in particular chlorine and bromine, and

arylsulfonyloxy groups and alkylsulfonyloxy groups such as benzenesulfonyloxy, toluenesulfonyloxy, nitrobenzenesulfonyloxy, methanesulfonyloxy and trifluoromethanesulfonyloxy.

For elongating the carbon chain by two carbon atoms, the compound of the formula XV can be condensed under the conditions of the Knoevenagel reaction with a malonic acid derivative, or under the conditions of the Wittig-Horner reaction with a di((C_1-C_4)-alkyl) ((C_1-C_4)-alkyloxy)carbonylmethylphosphonate, for example. In the intermediate heteroaromatic cinnamic acid derivative of the formula R^3-X-Het-CH=CH-$COOR^{30}$, in which R^{30} can be (C_1-C_4)-alkyl or hydrogen, the -CH=CH- moiety can be converted into a -CH_2-CH_2- moiety by catalytic hydrogenation, for example in the presence of a palladium catalyst, and the $COOR^{30}$ moiety reduced to a -CH_2-OH moiety, for example by reduction with a complex borohydride or aluminum hydride such as lithium borohydride, to give a compound of the formula XVI in which p is 1. For elongating the carbon chain by one carbon atom, a compound of the formula XV can be condensed under the conditions of the Wittig reaction with a methoxymethyltriphenylphosphonium salt, for example, and in the intermediate compound of the formula R^3-X-Het-CH=CH-OCH_3 the vinyl ether moiety -CH=CH-OCH_3 can be hydrolyzed under acidic conditions to give the aldehyde moiety -CH_2-CHO which can be reduced to a -CH_2-CH_2-OH moiety by means of a complex borohydride or by catalytic hydrogenation to give a compound of the formula XVI in which p is 0. Similarly as outlined above with respect to the compounds of the formula V and VII, the conversion of the hydroxyalkyl compound of the formula XVI into the compound of the formula XVII can be accomplished by means of a halogenating agent such as thionyl chloride, phosphorus tribromide or hydrogen bromide in case L^4 is halogen, or a sulfonyl chloride or a sulfonic acid anhydride such as methanesulfonyl chloride or trifluoromethanesulfonyl anhydride, for example, in case L^4 is a sulfonyloxy group. All the above explanations on the reaction of the compounds of the formulae IV and V, for example with respect to bases which may be added, apply correspondingly to the reaction of the compounds of the formulae XVII and VIII. The compounds of the formulae XVII and VIII can also be employed in the form of their salts.

Instead of starting in the preparation of a target compound of the formula I or Ia from a compound which already comprises all the groups R^3, X and Het, such as a compound of the formula IV or IX or XVI, it is also possible to start from a compound which only comprises the group Het or the groups X and Het, for example, and to introduce the group R^3 or the moiety R^3-X- in a later step, or in the last step of the reaction sequence, after having assembled the -X-Het-A-N(R^2)-CO-R^1 moiety or the -Het-A-N(R^2)-CO-R^1 moiety. Thus, for example, when preparing a compound of the formula Ib which is defined as indicated above, instead of reacting a compound of the formula IV with a compound of the formula V, also a compound of the formula XVIII can be reacted with a compound of the formula V and the resulting intermediate of the formula XIX reacted with a compound of the formula XX which introduces the R^3-X- moiety.



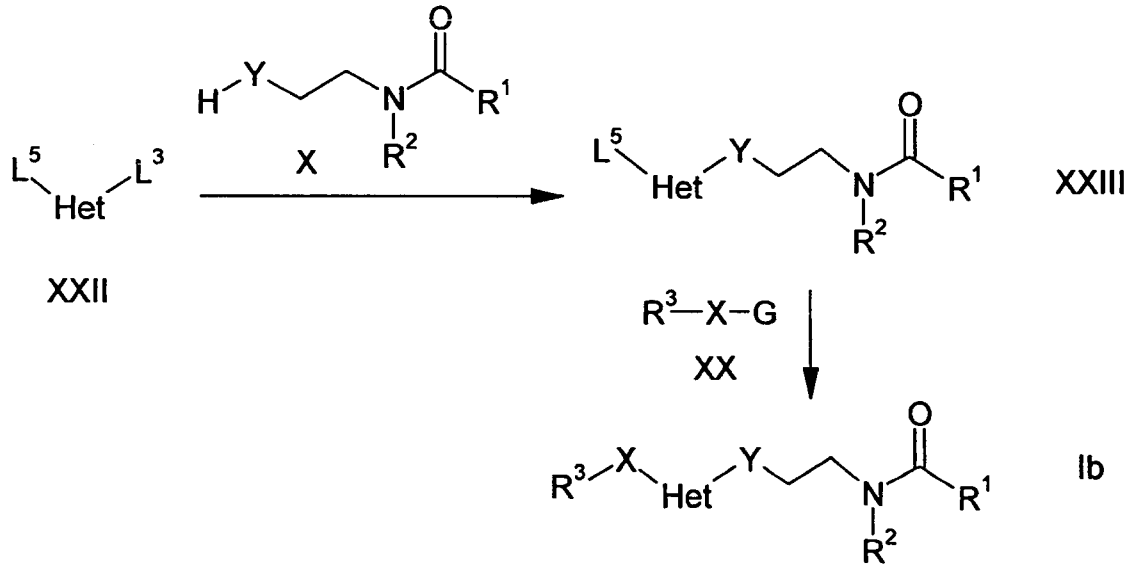
In the compounds of the formulae V, XVIII, XIX and XX the groups Het, X, Y, R^1, R^2 and R^3 are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any

functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The compounds can also be employed in the form of their salts. The leaving group L^1 in the compounds of the formula V is defined as indicated above. Similarly as explained above with respect to the compounds of the formulae IV and V, the reaction of the compounds of the formulae XVIII and V is preferably carried out in the presence of a base. All the above explanations on the reaction of the compounds of the formulae IV and V correspondingly apply to the reaction of the compounds of the formulae XVIII and V. The group L^5 in the compounds of the formulae XVIII and XIX is a leaving group which can be replaced with the group R^3-X- in a nucleophilic aromatic substitution reaction or a reaction of another type as it is performed when reacting the compounds of the formulae XIX and XX. Examples of suitable leaving groups L^5 in the compounds of the formulae XVIII and XIX are halogen, in particular chlorine, bromine and iodine, and sulfonyloxy groups such as trifluoromethanesulfonyloxy. The group G in the compounds of the formula XX can be hydrogen in case the group X is O, S, NH or N($(C_1$-$C_4)$-alkyl). In such case the nucleophilic aromatic substitution reaction between the compounds of the formulae XIX and XX can be carried out as indicated above with respect to the reaction of the compounds IX and X. In case the group X is a direct bond and the group G thus is attached directly to the group R^3 via a single bond, the group G can be a boronic acid derivative, for example a boronic acid group, and the compound of the formula XX thus be a compound of the formula R^3-$B(OH)_2$ in which R^3 is defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups. The reaction of the boronic acid derivative with a compound of the formula XIX to give a compound of the formula Ib, in which X is a direct bond, can be carried out under the conditions of the well known Suzuki coupling, or Suzuki-Miyaura coupling, in the presence of a transition metal catalyst such as a palladium catalyst, for example palladium acetate or tetrakis(triphenylphosphane)palladium, in an aqueous or non-aqueous solvent. Details on such coupling reactions of boronic acid derivatives, which can advantageously be used also in other processes for the preparation of the compounds of the invention, and intermediates therefor are explained in Kotha et al., Tetrahedron 58 (2002) 9633, Miyaura, Topics in Current

Chemistry 219 (2002) 11, or Walker et al., Angew. Chem. Ind. Ed. 43 (2004) 1871, for example.

In a similar manner as described above, instead of reacting compounds of the formulae IV and VI and reacting the resulting compound of the formula VII with a compound of the formula VIII, compounds of formula Ib can also be prepared by reacting compounds of the formulae XVIII and VI, reacting the resulting compound of the formula XXI with a compound of the formula VIII to give a compound of the formula XIX, and finally introducing the group R^3-X- into the latter compound by reacting it with a compound of the formula XX. The groups Het, Y and L^2 in the compounds of the formula XXI are defined as in the compounds of the formula VII, the group L^5 in the compounds of the formula XXI is defined as the group L^5 in the compounds of the formulae XVIII and XIX. With respect to the other compounds involved in this process, including examples of compounds of the formula VI such as 2-bromoacetic acid esters, and suitable reaction conditions the above statements apply correspondingly.

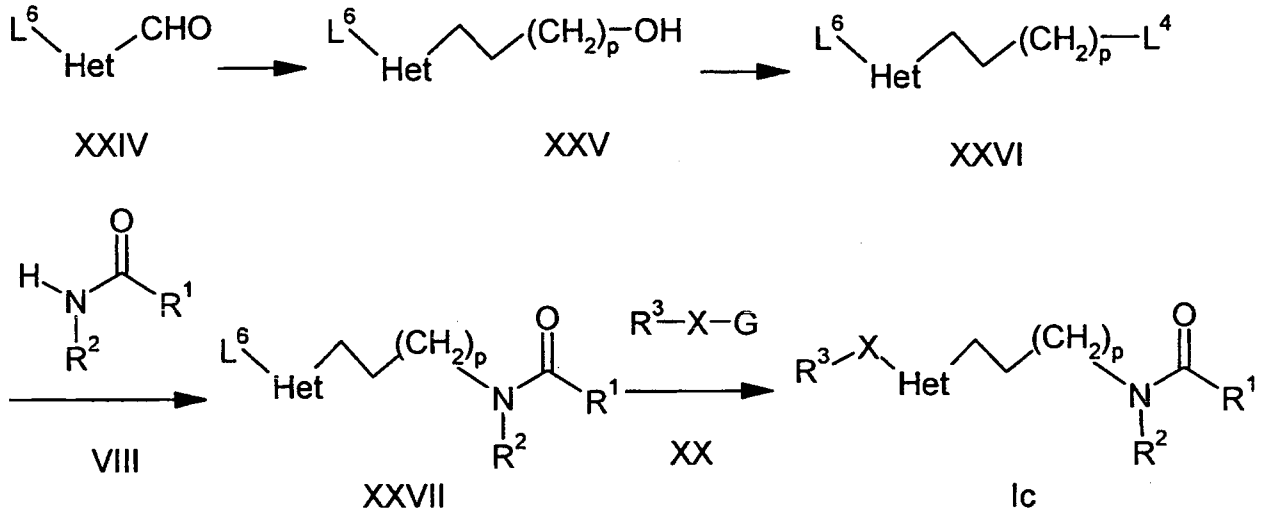
Just so, instead of reacting compounds of the formulae IX and X, compounds of the formulae XXII and X can be reacted to give a compound of the formula XXIII which can then be reacted with a compound of the formula XX to give a compound of the formula Ib.



The group L^5 in the compounds of the formulae XXII and XXIII can be a nucleophilically substitutable leaving group like the group L^3 and defined as the group L^3, i.e. be a halogen atom, for example chlorine, bromine or fluorine, or a sulfonyloxy group such as trifluoromethanesulfonyloxy, for example, and be identical to or different from L^3. If L^5 is a leaving group, the formation of the desired product of the formula XXIII in the reaction of the compounds of the formulae XXII and X can be achieved by employing suitable reaction conditions, or by employing a compound of the formula XXII which contains two leaving groups L^3 and L^5 of different reactivity, or by taking advantage of different reactivities of leaving groups which are present in different positions of the group Het in case L^3 and L^5 are identical. The latter situation applies to a compound of the formula XXII such as 2,5-dibromopyridine, for example, in which the bromine atom in the 2-position is more reactive than the bromine atom in the 5-position and which will yield a compound of the formula XXIII containing a 5-bromopyridin-2-yl moiety in which the bromine atom in the 5-position can then be replaced with the group R^3-X- (cf. Tilley et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 386). The group L^5 in the compound of the formula XXII, instead of being a leaving group, can also be a protected form of a leaving group or a precursor of a leaving group which is converted into a leaving group in the compound of the formula XXIII. With respect to the other groups in the compounds of the formulae XXII and XXIII and the other compounds involved in this process as well as suitable reaction conditions the statements on the above-discussed processes apply correspondingly. The compounds can also be employed in the form of their salts.

Like in the preparation of compounds of the formulae I and Ia which contain a group Y within the group A, just so in the preparation of compounds in which the group A is $-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-CH_2-$ the group R^3 or the group R^3-X- can be introduced in a later step, or in the last step of the reaction sequence, after having assembled the -Het-A-N(R^2)-CO-R^1 moiety or the -X-Het-A-N(R^2)-CO-R^1 moiety. Accordingly, instead of reacting a compound of the formula IX with a compound of the formulae XI or XIII, just so a compound of the formula XXII can be reacted with a compound of the formulae XI or XIII to give an analog of the compound of the formulae XII or XIV

in which the group R^3-X- is replaced with the group L^5, in the latter compounds the double bond or triple bond can be hydrogenated, and the resulting analog of the compound of the formula Ic in which the group R^3-X- is replaced with the group L^5, can be reacted with a compound of the formula XX to give a compound of the formula Ic. The above-discussed preparation of compounds of the formula Ic from heteroaromatic aldehydes of the formula XV can accordingly be modified to start from an heteroaromatic aldehyde of the formula XXIV,



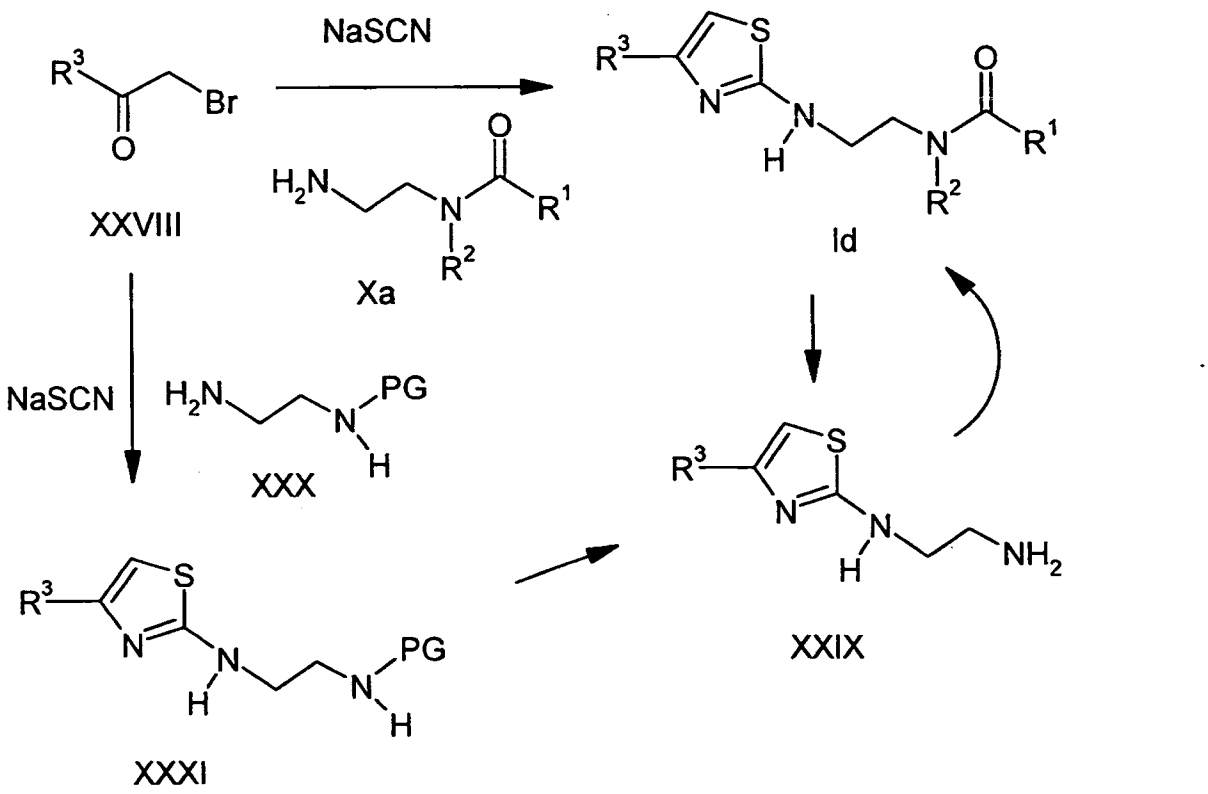
which, via the compounds of the formulae XXV, XXVI and XXVII, can be converted into a compound of the formula Ic. The group L^6 in the compounds of the formulae XXIV to XXVII is a leaving group such as halogen, in particular chlorine, bromine or iodine, or a sulfonyloxy group, for example a trifluoromethanesulfonyloxy group, which in the final step of the reaction sequence can be replaced with the group R^3-X- introduced by the compound of the formula XX. With respect to the other groups in the compounds of the formulae XXIV to XXVII and the other compounds involved in this process, as well as with respect to reaction conditions and examples of reactions for elongating the carbon chain, the above statements all apply correspondingly.

Taking the preparation of a compound of the formula Ic in which the number p is 1 as an example, more specifically a compound of the formula XXIV in which L^6 can be a bromine atom, for example, can be reacted in a Wittig-Horner reaction with a di($(C_1$-$C_4)$-alkyl) ($(C_1$-$C_4)$-alkyloxy)carbonylmethylphosphonate, for example, to give an

intermediate heteroaromatic cinnamic acid derivative of the formula L^6-Het-CH=CH-$COOR^{30}$, in which R^{30} can be (C_1-C_4)-alkyl, and which can be converted by catalytic hydrogenation into an intermediate of the formula L^6-Het-CH_2-CH_2-$COOR^{30}$ in which R^{30} can be (C_1-C_4)-alkyl. In the latter compound the ester group can be reduced to an alcohol group, for example by treatment with lithium borohydride, to give a compound of the formula XXV in which the number p is 1 and which can be converted into a compound of the formula XXVI in which the number p is 1 and the group L^4 is a bromine atom or a methanesulfonyloxy group, for example, by treatment with hydrogen bromide or with methanesulfonyl chloride, respectively. The compound of the formula XXVI can be reacted with a compound of the formula VIII, for example in the presence of sodium hydride, to give a compound of the formula XXVII in which the number p is 1 and in which the group L^6, for example a bromine atom, can be replaced with the group R^3-X- by reaction with a compound of the formula XX, for example by reaction with a boronic acid in the presence of palladium catalyst in case the group X is a direct bond. Instead of introducing the group R^3-X- in the last step of preparation of the compound of the invention, it can also be introduced into any prior intermediate in the course of the synthesis. In the synthesis of compounds of the formula Ic in which the number p is 1, for example, the compound of the formula L^6-Het-CH_2-CH_2-$COOR^{30}$, in which R^{30} can be (C_1-C_4)-alkyl, can be reacted with a compound of the formula XX to give a compound of the formula R^3-X-Het-CH_2-CH_2-$COOR^{30}$, in which R^{30} can be (C_1-C_4)-alkyl, and in which the ester group can be reduced to an alcohol group to give a compound of the formula R^3-X-Het-CH_2-CH_2-CH_2OH which, after conversion of the hydroxy group into a leaving group such as the group L^4 in the compounds of the formula XXVI, can then be reacted with a compound of the formula VIII. Such variations of the synthetic strategies outlined above are familiar to the person skilled in the art and allow to adapt the preparation of a compound of the formulae I or Ia to the particulars of the specific case.

Further synthetic strategies for the preparation of compounds of the formulae I and Ia include the assembly of the group Het in a ring-forming reaction from starting compounds which can contain the groups R^3-X- and -A-N(R^2)-CO-R^1 or part of these groups or protected forms or precursors thereof which are then modified in

subsequent reaction steps. For example, compounds of the formulae I and Ia in which the group Het is a thiazole ring, the group X is a direct bond and the group A is the group -NH-CH_2-CH_2-, i.e. compounds of the formula Id in which the groups R^1, R^2 and R^3 are defined as indicated above with respect to the compounds of the formulae I and Ia, can be prepared by reacting a 2-bromo-1-R^3-ethanone of the formula XXVIII, in which the CH_2 group can optionally be substituted by a suitable substituent, for example an alkyl substituent, with a thiocyanate, for example an alkali metal thiocyanate such as sodium thiocyanate or potassium thiocyanate, to give a 2-thiocyanato-1-R^3-ethanone which can also be isolated if desired, and with an N-(2-aminoethyl)amide of the formula Xa.



The groups R^1 to R^3 in the compounds of the formulae Xa and XXVIII are defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups which are later converted into the desired groups. The reaction of a compound of the formula XXVIII with a thiocyanate and a compound of the formula Xa is generally carried out in a

solvent, for example an alcohol such as methanol or ethanol, at elevated temperatures, for example at temperatures from about 40 °C to about 80 °C, for example at about 50 °C. The NH group attached to the thiazole ring in the compounds of the formula Id and, in general, an NH group representing the group Y in a compound of the formulae I and Ia, can further be modified, for example by treatment with an acylating agent such as a carboxylic acid chloride or anhydride to give a compound of the formulae I or Ia in which the group Y is the group NR^{11} and R^{11} is an acyl group. Compounds of the formulae I and Ia in which the group Y is the group NR^{11} and R^{11} is another group than hydrogen and an acyl group, can be prepared according to the process described afore by employing an analog of the compound of the formula Xa which contains a respective group $R^{11}HN$- instead of the group H_2N-.

The amide moiety -$N(R^2)$-CO-R^1 in the compounds of the formula Id, as well as in compounds of the formulae I and Ia as defined above in general, can be hydrolyzed under standard conditions to give an amino compound of the formula XXIX in which the group R^3 is defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups, or, depending on the meaning of the group R^2 in the compounds of the formula Id, to give an analog of the compound of the formula XXIX which contains a group -NHR^2 instead of the -NH_2 group, which amino compounds can again be converted into further compounds of the formula Id and thus are valuable intermediate compounds. Such hydrolysis can be carried out by treating a compound of the formula Id or a suitable compound of the formulae I or Ia, for example a compound in which R^1 is a methyl group and R^2 is hydrogen or more generally a compound of the formula R^3-X-Het-A-NH_2 which is acylated on the NH_2 group and in which R^3, X, Het and A are defined as above, with a dilute acid, for example hydrochloric acid, or an alkali metal hydroxide, for example a sodium hydroxide solution. In case R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, in the compound of the formula Id or the compound of the formulae I or Ia or more generally in the acylated derivative of the compound of the formula R^3-X-Het-A-NH_2, form a 1,3-dioxoisoindol-2-yl group (= phthalimido group), the conversion into the

compound of the formula Id or into the compound of the formula R^3-X-Het-A-NH_2 can conveniently be performed by treatment with hydrazine, for example in a solvent such as ethanol under reflux, i.e. analogously to the well known Gabriel synthesis of amines. Compounds of the formula XXIX can furthermore be prepared by reacting a compound of the formula XXVIII as outlined above with a thiocyanate, for example sodium thiocyanate, and a protected 1,2-diaminoethane of the formula XXX to give a compound of the formula XXXI in which the group R^3 is defined as in the compounds of the formulae I and Ia and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups, and in which the amino group is deprotected under standard conditions to give a compound of the formula XXIX. The amino-protecting group PG can be an acyl group or an alkyloxycarbonyl group, for example a tert-butyloxycarbonyl group (= Boc) which can be removed by treatment with trifluoroacetic acid (= TFA), a benzyloxycarbonyl group which can be removed by catalytic hydrogenation, or a fluoren-9-ylmethoxycarbonyl group which can be removed by treatment with piperidine, for example.

The conversion of compounds of the formula XXIX into compounds of the formula Id, or in general of compounds of the formula R^3-X-Het-A-NH_2 into compounds of the formulae I and Ia, can be carried out according to standard procedures. For example, for the introduction of an acyl group of the formula R^1-CO- the amine can be reacted with a carboxylic acid chloride of the formula R^1-CO-Cl or an anhydride of the formula $(R^1\text{-CO})_2O$, or with a carboxylic acid of the formula R^1-COOH by means of a activating reagent or coupling reagent as are commonly used in the preparation of amides. Suitable such reagents include carbodiimides such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (= DCC) or diisopropylcarbodiimide (= DIC), O-((cyano(ethoxycarbonyl)methylene)amino)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate (= TOTU), N,N,N',N'-tetramethyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate (= HATU), propanephosphonic acid anhydride (PPA), N,N'-carbonyldiimidazole (CDI), and chloroformic acid alkyl esters such as ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate. The acylation is generally carried in a solvent such as, for example, toluene, dichloromethane, THF, dioxane, DMF, NMP, in the presence of a base such as, for example, triethylamine, ethyldiisopropylamine,

sodium carbonate, at a temperature from about 0 °C to about 80 °C, for example at room temperature. The NH_2 group in the compounds of the formula XXIX, or in general in compounds of the formula R^3-X-Het-A-NH_2, can also be incorporated into a ring, as can be formed in the compounds of the formulae I and Ia by R^1 and R^2 together with the N-CO group which carries them, for example by reaction with an ω-halogen-substituted alkanecarboxylic acid derivative such as a 4-chlorobutyric acid derivative to give a 2-oxopyrrolidin-1-yl ring system or a 5-chloropentanoic acid derivative to give a 2-oxopiperidin-1-yl ring system, or an α,ω-dicarboxylic acid derivative such as succinic anhydride or phthalic anhydride to give a 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ring system or a 1,3-dioxoisoindol-2-yl ring system, respectively.

Further compounds of the formulae I and Ia can be obtained from suitable compounds prepared according to the above-described processes by functionalization or modification of contained functional groups according standard procedures, for example by esterification, amidation, hydrolysis, etherification, alkylation, acylation, sulfonylation, reduction, oxidation, conversion into salts, and others.

All reactions used in the above-described syntheses of the compounds of the formulae I and Ia 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 already indicated above, depending on the circumstances of the individual case, in order to avoid an unwanted course of a reaction or side reactions during the synthesis of a compound, it can generally be necessary or advantageous to temporarily block functional groups by introducing protective groups and deprotect them at a later stage of the synthesis, or introduce functional groups in the form of precursor groups which later are converted into the desired functional groups. As a further example of protecting groups, besides the above-mentioned amino-protecting groups, ester protecting groups of carboxylic acid groups may be mentioned, such as tert-butyl esters which can be deprotected by

treatment with trifluoroacetic acid, or benzyl esters which can be deprotected by catalytic hydrogenation. As an example of a precursor group the nitro group may be mentioned which can be converted into an amino group by reduction, for example by catalytic hydrogenation. Such synthesis strategies, and protective groups and precursor groups which are suitable in a specific case, are known to the skilled person. If desired, the obtained compounds of formulae I and Ia, as well as any intermediate compounds, can be purified by customary purification procedures, for example by recrystallization or chromatography.

The compounds of the formulae I and Ia are useful pharmacologically active, or pharmaceutically active compounds which modulate the expression of endothelial NO synthase, and more specifically upregulate, or stimulate, the expression, or transcription, of endothelial NO synthase, and which can be employed as pharmaceuticals, or active ingredients of 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 diseases and disease symptoms and prevention and prophylaxis of diseases and disease symptoms, such as, for example, the prevention of the appearance of asthmatic disease symptoms or the prevention of myocardial infarction or of myocardial reinfarction in affected patients. The diseases or disease symptoms can be acute or chronic. Diseases which can be treated with the compounds of the formulae I and Ia include, for example, cardiovascular diseases like stable and unstable angina pectoris, coronary heart disease, coronary artery disease, Prinzmetal angina (spasm), acute coronary syndrome, cardiac insufficiency, heart failure, myocardial infarction, stroke, thrombosis, peripheral artery occlusive disease (= PAOD), endothelial dysfunction, atherosclerosis, restenosis, endothel damage after PTCA (= percutaneous transluminal coronary angioplasty), hypertension including essential hypertension, pulmonary hypertension and secondary hypertension (renovascular hypertension, chronic glomerulonephritis), erectile dysfunction, and ventricular arrhythmia. Further, the compounds of the formulae I and Ia lower the cardiovascular risk of postmenopausal women or after intake of contraceptives. Compounds of the formulae I and Ia can additionally be used in the treatment, including therapy and

prevention, of diabetes and diabetes complications such as nephropathy or 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, endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes complications.

The compounds of the formulae I and Ia can be used in combination with other pharmacologically active compounds or pharmaceuticals, preferably with compounds which are able to enhance the effect of the compounds according to the formulae I and Ia . Examples of such other compounds include statins; ACE inhibitors; AT1 antagonists; argininase inhibitors; PDE V inhibitors; calcium antagonists; alpha blockers; beta blockers; metimazol and analogous compounds; arginine; tetrahydrobiopterin; vitamins, in particular vitamin C and vitamin B6; niacine.

The compounds of the formulae I and Ia and their physiologically acceptable salts, optionally in combination with other pharmacologically 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 compositions. Further subjects of the present invention therefore also are the compounds of the formulae I and Ia and their physiologically acceptable salts for use as pharmaceuticals, their use as modulating agents, and more specifically as stimulating agents or upregulating agents, of the expression or transcription 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, including therapy and prevention, of the above-mentioned diseases or syndromes, as well as their use for the preparation or manufacture of medicaments for these purposes. Furthermore, a subject of the present invention are pharmaceutical compositions, or pharmaceutical preparations, which comprise an effective dose of at least one compound of the formulae I or Ia and/or a physiologically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically acceptable carrier substances and/or additives.

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

The amount of a compound of the formulae I or Ia and/or its physiologically acceptable salts present in the pharmaceutical compositions normally ranges from about 0.2 to about 800 mg, preferably from about 0.5 to about 500 mg, in particular from about 1 to about 200 mg, per dose, but depending on the type of the pharmaceutical composition it may also be higher. The pharmaceutical compositions usually comprise from about 0.5 to about 90 percent by weight of the compounds of the formulae I or Ia and/or their physiologically acceptable salts. The production of the pharmaceutical compositions can be carried out in a manner known per se. To this end, one or more compounds of the formulae I or Ia and/or their physiologically acceptable salts together with one or more solid or liquid pharmaceutical carrier substances (or vehicles) and/or additives (or auxiliary substances) and, if a combination medicament is desired, other pharmacologically 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.

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, 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 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 formulae I and Ia and their physiologically acceptable salts and to use the resulting lyophilisates, for example, for preparing compositions for injection or infusion. Suitable carriers for microcapsules, implants or rods are, for example, copolymers of glycolic acid and lactic acid. Besides the compound or compounds according to the invention and carrier substances, the pharmaceutical compositions can also contain additives such as, for example, fillers, disintegrants, binders, lubricants, wetting agents, stabilizers, emulsifiers, dispersants, preservatives, sweeteners, colorants, flavorings, aromatizers, thickeners, diluents, buffer substances, solvents, solubilizers, agents for achieving a depot effect, salts for altering the osmotic pressure, coating agents or antioxidants.

The dosage of the compound of the formulae I or Ia to be administered and/or of a physiologically acceptable salt thereof depends on the individual case and, as is customary, has 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 formulae I or Ia. In general, a daily dose from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg, preferably from about 0.1 mg/kg to about 10 mg/kg, in particular from about 0.3 mg/kg to about 5 mg/kg (in each case mg per kg of bodyweight) is appropriate for administration to an adult weighing about 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, 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 formulae I and Ia can also be used for other purposes than those indicated in the foregoing. Non-limiting examples include the use as diagnostics, for example the use in methods for determining the activity of endothelial NO synthase in biological samples, the use as biochemical tools and the use as intermediates for the preparation of further compounds, for example further pharmacologically active compounds.

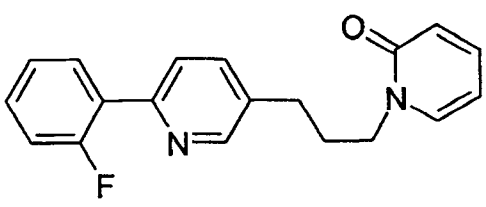
Examples

Compounds containing a basic group which were purified by preparative HPLC using an eluent which contained trifluoroacetic acid, were in part obtained in the form of acid addition salts with trifluoroacetic acid (TFA) which is not depicted in the formulae in the examples. The compounds were characterized by analytical high pressure liquid chromatography (HPLC) and/or mass spectrometry (MS) and/or nuclear magnetic resonance spectrometry (NMR). The MS data were obtained by electron spray ionization (ESI). The HPLC conditions were as follows.

Method HPLC A (LC/MS): Column: YMC J'sphere 33 x 2 mm; 4 µ. Flow rate: 1 ml/min. Eluent A1: water containing 0.1 % TFA. Eluent A2: acetonitrile containing 0.1 % TFA. Gradient: from 95 % eluent A1 + 5 % eluent A2 to 5 % eluent A1 + 95 % eluent A2 in 3.7 min.

Example 1

1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one



a) 3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propionic acid ethyl ester

A mixture of 1000 mg (3.87 mmol) of 3-(6-bromopyridin-3-yl)propionic acid ethyl ester, 596.3 mg (4.26 mmol) of 2-fluorophenylboronic acid, 43.5 mg (0.19 mmol) of palladium acetate, 101.6 mg (0.38 mmol) of triphenylphosphane, 3.88 ml of a 1M sodium carbonate solution, 23 ml of toluene and 6 ml of ethanol was heated under reflux for 5 h and, after cooling, poured into water. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated and concentrated, and the residue was purified by chromatography (silica gel, n-heptane/ethyl acetate 5:1). Yield: 782 mg (74 %).

b) 3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol

Under argon, 400 mg (1.46 mmol) of 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propionic acid ethyl ester and 63.8 mg (2.93 mmol) of lithium borohydride were stirred in 20 ml of THF at 40 °C for 3 h. After cooling, the mixture was cautiously hydrolyzed with water, the precipitate was filtered off with suction, and water and methylene chloride were added to the filtrate. The organic phase was separated, washed with water and concentrated. Yield: 241 mg (71 %).

c) 5-(3-Bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine

230 mg (0.99 mmol) of 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol were stirred in 10 ml of hydrobromic acid (33 % in acetic acid) at 60 °C for 6 h. After concentrating, a sodium hydrogencarbonate solution was added, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic phase was separated and concentrated. Yield: 707 mg (71 %).

d) 1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one

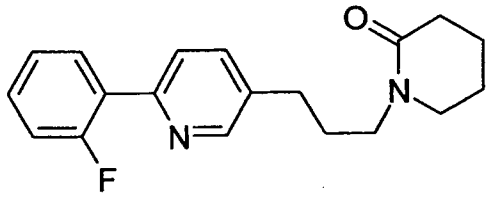
8.2 mg (0.18 mmol) of sodium hydride (55 % suspension in mineral oil) were added to 17.8 mg (0.19 mmol) of 2-hydroxypyridine in 5 ml of DMF, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. Subsequently, 50 mg (0.17 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were added. The reaction mixture was stirred for 4 h, concentrated, admixed with water and extracted with methylene

chloride. The organic phase was separated and concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA) Yield: 11 mg (22 %).

MS: $M+H^+$ = 309.1.

Example 2

1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one

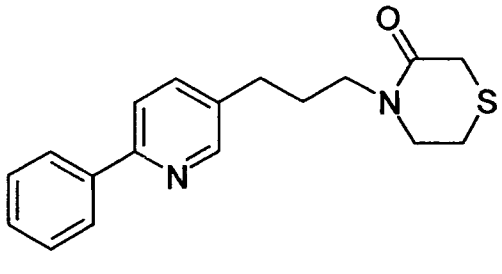


50 mg (0.17 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 18.5 mg (0.18 mmol) of piperidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 16 mg (31 %).

MS: $M+H^+$ = 313.1.

Example 3

4-(3-(6-Phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one, trifluoroacetic acid salt



a) 3-(6-Bromopyridin-3-yl)propan-1-ol

Under argon, 560 mg (2.17 mmol) of 3-(6-bromopyridin-3-yl)propionic acid ethyl ester and 94.6 mg (4.34 mmol) of lithium borohydride were stirred in 40 ml of THF at 40 °C for 3 h. After cooling, the mixture was cautiously hydrolyzed with water, the precipitate was filtered off with suction, and the filtrate was concentrated and

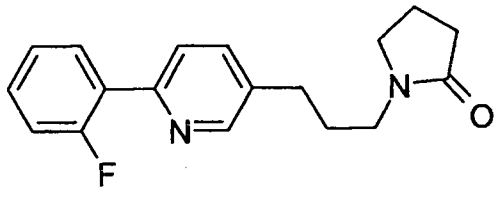
admixed with water and ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with water and concentrated. Yield: 450 mg (96 %).
MS: $M+H^+$ = 216.1.

b) 2-Bromo-5-(3-bromopropyl)pyridine
300 mg (1.38 mmol) of 3-(6-bromopyridin-3-yl)propan-1-ol were stirred in 5 ml of hydrobromic acid (33 % in acetic acid) at 80 °C for 6 h. After concentrating, a potassium carbonate solution was added, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic phase was separated and concentrated. Yield: 368 mg (95 %).

c) 4-(3-(6-Bromopyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one
60.2 mg (1.38 mmol) of sodium hydride (55 % suspension in mineral oil) were added to 161.7 mg (1.38 mmol) of thiomorpholin-3-one in 5 ml of DMF, and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. Subsequently, 350 mg (1.25 mmol) of 2-bromo-5-(3-bromopropyl)pyridine were added. The reaction mixture was stirred for 3.5 h, concentrated, admixed with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated and concentrated. Yield: 421 mg.

d) 4-(3-(6-Phenylpyridin-3-yl)propyl)-thiomorpholin-3-one, trifluoroacetic acid salt
Under argon, a mixture of 100 mg (0.32 mmol) of 4-(3-(6-bromopyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one, 46.4 mg (0.38 mmol) of phenylboronic acid, 3.6 mg of (0.016 mmol) palladium acetate, 8.3 mg (0.03 mmol) of triphenylphosphane, 320 µl of a 1M sodium carbonate solution and 20 ml of toluene was heated under reflux for 5 h. After cooling, the mixture was poured into water, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate, and the organic phase was separated and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 10 mg (7 %).
MS: $M+H^+$ = 313.0.

Example 4
1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

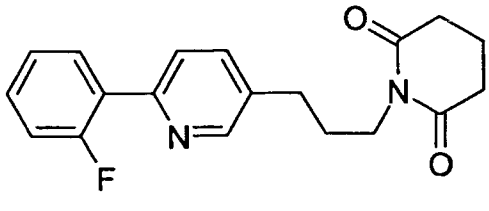


100 mg (0.34 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 34.7 mg (0.41 mmol) of pyrrolidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 50 mg (35 %).

MS: $M+H^+$ = 299.1.

Example 5

1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione, trifluoroacetic acid salt

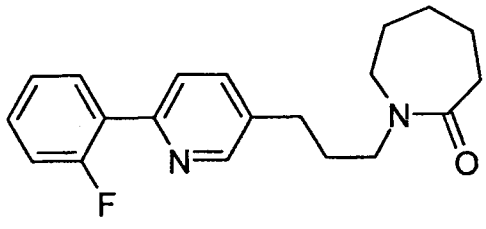


100 mg (0.34 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 46.1 mg (0.41 mmol) of piperidine-2,6-dione analogously to example 1d). Yield: 38 mg (25 %).

MS: $M+H^+$ = 327.1.

Example 6

1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one, trifluoroacetic acid salt

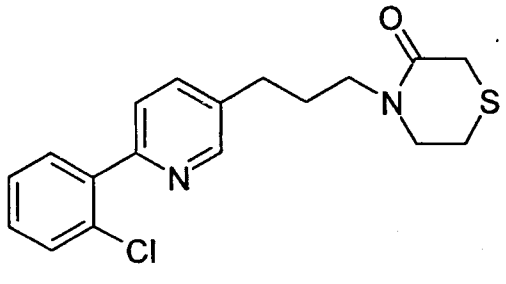


100 mg (0.34 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 46.2 mg (0.41 mmol) of azepan-2-one analogously to example 1d). Yield: 31 mg (23 %).

MS: $M+H^+$ = 327.1.

Example 7

4-(3-(6-(2-Chlorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one, trifluoroacetic acid salt

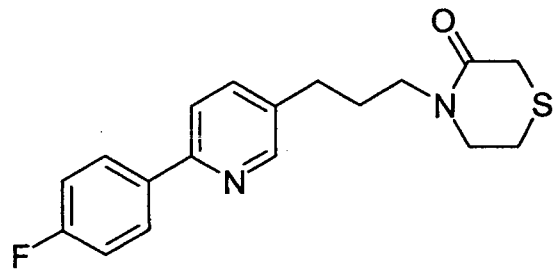


101.5 mg (0.32 mmol) of 4-(3-(6-bromopyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one were reacted with 60.2 mg (0.38 mmol) of 2-chlorophenylboronic acid analogously to example 3d). Yield: 10 mg (7 %).

MS: $M+H^+$ = 347.0.

Example 8

4-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one, trifluoroacetic acid salt

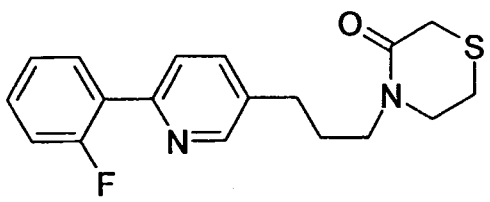


96 mg (0.3 mmol) of 4-(3-(6-bromopyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one were reacted with 59.7 mg (0.42 mmol) of 4-fluorophenylboronic acid analogously to example 3d). Yield: 12 mg (9 %).

MS: $M+H^+$ = 331.0.

Example 9

4-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one, trifluoroacetic acid salt

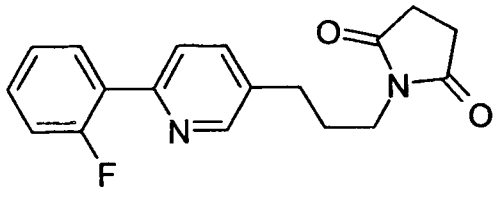


100 mg (0.34 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 47.8 mg (0.41 mmol) of thiomorpholin-3-one analogously to example 1d). Yield: 37 mg (24 %).

MS: $M+H^+$ = 331.0.

Example 10

1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

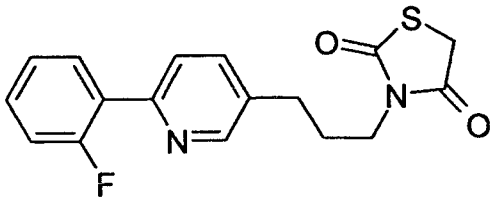


100 mg (0.34 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 40.4 mg (0.41 mmol) of pyrrolidine-2,5-dione analogously to example 1d). Yield: 67 mg (46 %).

MS: $M+H^+$ = 313.1.

Example 11

3-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt

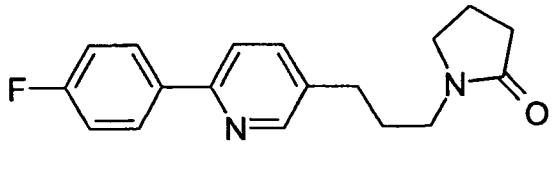


100 mg (0.34 mmol) of 5-(3-bromopropyl)-2-(2-fluorophenyl)pyridine were reacted with 47.8 mg (0.41 mmol) of thiazolidine-2,4-dione analogously to example 1d). Yield: 20 mg (13 %).

MS: $M+H^+$ = 331.1.

Example 12

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt



a) Methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester

544.8 mg (4.75 mmol) of methanesulfonyl chloride were added dropwise with cooling to 1000 mg (4.32 mmol) of 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (prepared analogously to example 1a), starting from 3-(6-bromopyridin-3-yl)propionic acid ethyl ester and 4-fluorophenylboronic acid) and 656.3 mg (6.48 mmol) of triethylamine in 50 ml of methylene chloride. After 5 h at room temperature, the mixture was extracted with water, and the organic phase was separated and concentrated. Yield: 1.3 g (97 %).

MS: $M+H^+$ = 310.1.

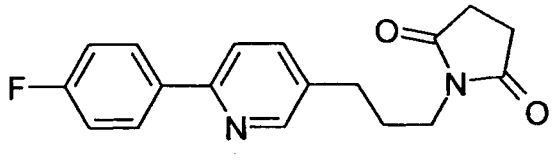
b) 1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

110 mg (0.36 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 36.1 mg (0.42 mmol) of pyrrolidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 46 mg (31 %).

MS: $M+H^+$ = 299.2.

Example 13

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

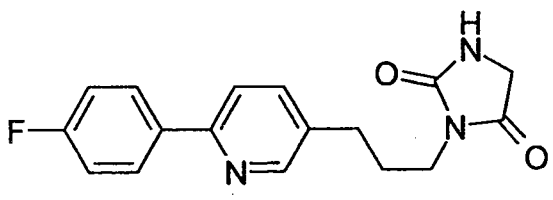


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 52.3 mg (0.52 mmol) of pyrrolidine-2,5-dione analogously to example 1d). Yield: 35 mg (19 %).

MS: $M+H^+$ = 313.2.

Example 14

3-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt

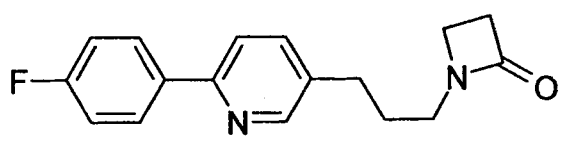


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 52.8 mg (0.52 mmol) of imidazolidine-2,4-dione analogously to example 1d). Yield: 8 mg (4 %).

MS: $M+H^+$ = 314.2.

Example 15

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

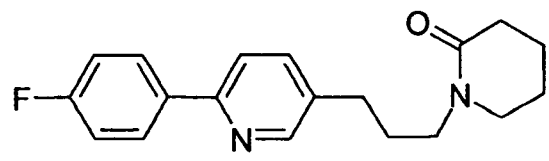


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 37.5 mg (0.52 mmol) of azetidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 8 mg (5 %).

MS: $M+H^+$ = 285.1.

Example 16

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

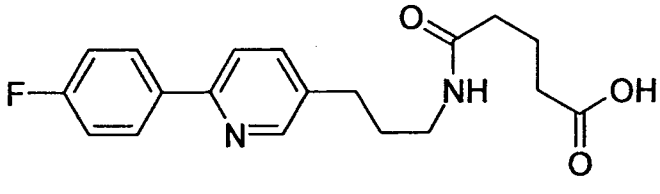


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 52.3 mg (0.52 mmol) of piperidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 19 mg (10 %).

MS: $M+H^+$ = 313.2.

Example 17

4-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propylcarbamoyl)butyric acid, trifluoroacetic acid salt

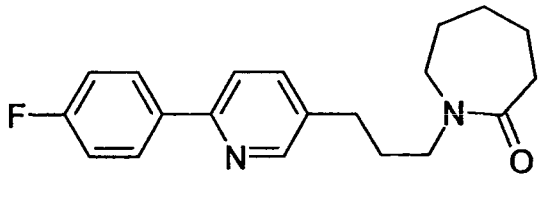


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 59.7 mg (0.52 mmol) of piperidine-2,6-dione analogously to example 1d). Yield: 18 mg (8 %).

MS: $M+H^+$ = 345.2.

Example 18

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one, trifluoroacetic acid salt

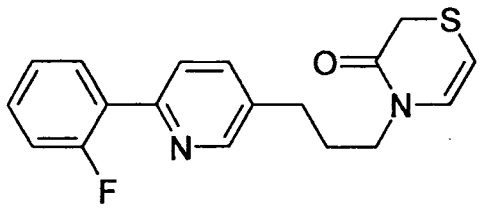


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 59.7 mg (0.52 mmol) of azepan-2-one analogously to example 1d). Yield: 78 mg (40 %).

MS: $M+H^+$ = 327.3.

Example 19

4-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one, trifluoroacetic acid salt

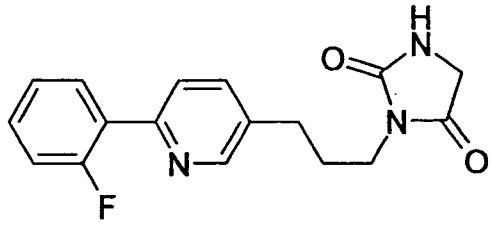


100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester (prepared from 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol analogously to example 12a) were reacted with 44.7 mg (0.39 mmol) of 4H-[1,4]thiazin-3-one analogously to example 1d). Yield: 56 mg (40 %).

MS: $M+H^+$ = 329.2.

Example 20

3-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt

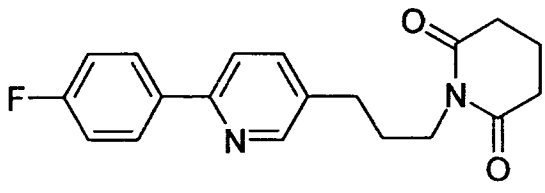


100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester (prepared from 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)-propan-1-ol analogously to example 12a) were reacted with 38.8 mg (0.39 mmol) of imidazolidine-2,4-dione analogously to example 1d). Yield: 51 mg (37 %).

MS: $M+H^+$ = 314.2.

Example 21

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione, trifluoroacetic acid salt

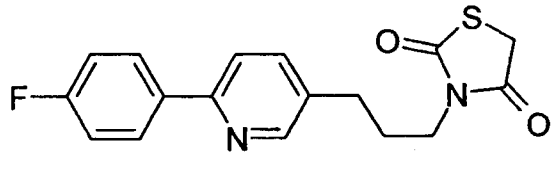


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 69.6 mg (0.61 mmol) of piperidine-2,6-dione analogously to example 1d). Yield: 77 mg (40 %).

MS: $M+H^+$ = 327.2.

Example 22

3-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt

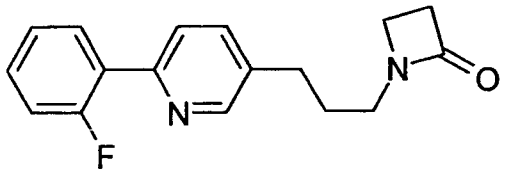


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 61.8 mg (0.52 mmol) of thiazolidine-2,4-dione analogously to example 1d). Yield: 53 mg (27 %).

MS: $M+H^+$ = 331.2.

Example 23

1-(3-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

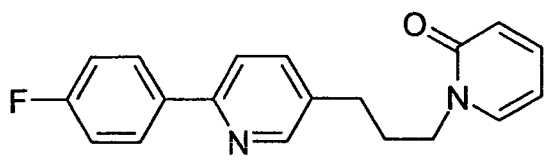


100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester (prepared from 3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol analogously to example 12a) were reacted with 32.2 mg (0.45 mmol) of azetidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 8 mg (5 %).

MS: $M+H^+$ = 285.2.

Example 24

1-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one, trifluoroacetic acid salt

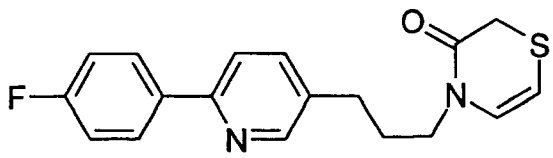


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 50.2 mg (0.52 mmol) of 1H-pyridin-2-one analogously to example 1d). Yield: 98 mg (52 %).

MS: $M+H^+$ = 309.2.

Example 25

4-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one, trifluoroacetic acid salt

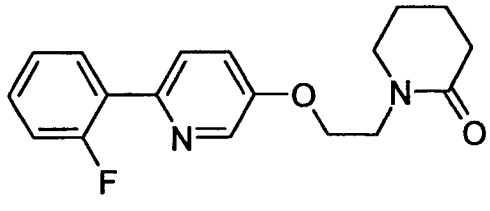


136 mg (0.44 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 60.7 mg (0.52 mmol) of 4H-[1,4]thiazin-3-one analogously to example 1d). Yield: 17 mg (9 %).

MS: $M+H^+$ = 329.2.

Example 26

1-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)piperidin-2-one, trifluoroacetic acid salt



a) (6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)acetic acid methyl ester

Under argon, 157.3 mg (3.6 mmol) of sodium hydride (55 % suspension in mineral oil) were added to 620 mg (3.27 mmol) of 6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ol in 25 ml of DMF. After stirring at room temperature for 60 min, 551.4 mg (3.6 mmol) of bromoacetic acid methyl ester were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After concentrating, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated and concentrated. Yield: 687 mg (80 %).

MS: $M+H^+$ = 262.1.

b) 2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethanol

Under argon, 675 mg (2.58 mmol) of (6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)acetic acid methyl ester and 112.5 mg (5.17 mmol) of lithium borohydride were stirred in 20 ml of THF at 60 °C for 2 h. After cooling, the mixture was cautiously hydrolyzed with water and concentrated, and water and ethyl acetate were added. The organic phase was separated, washed with water and concentrated. Yield: 350 mg (58 %).

MS: $M+H^+$ =234.1.

c) Methanesulfonic acid 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl ester

217.1 mg (1.89 mmol) of methanesulfonyl chloride were added dropwise with cooling to 340 mg (1.46 mmol) of 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethanol and 442.5 mg (4.37 mmol) of triethylamine in 25 ml of methylene chloride. After 7 h at room temperature, the mixture was extracted with water, and the organic phase was separated and concentrated. Yield: 394 mg (87 %).

MS: $M+H^+ = 312.2$.

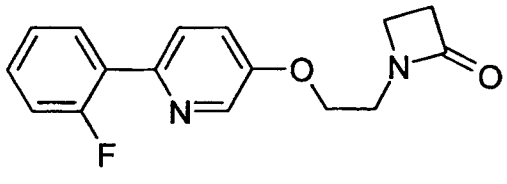
d) 1-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)-ethyl)piperidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl ester were reacted with 38.2 mg (0.38 mmol) of piperidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 15 mg (11 %).

MS: $M+H^+ = 315.1$.

Example 27

1-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)azetidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

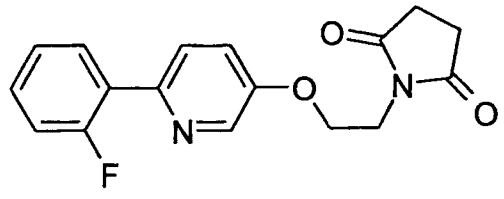


100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl ester were reacted with 27.4 mg (0.38 mmol) of azetidin-2-one analogously to example 1d). Yield: 4 mg (3 %).

MS: $M+H^+ = 287.1$.

Example 28

1-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

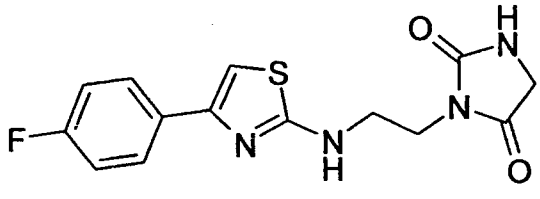


100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl ester were reacted with 38.2 mg (0.38 mmol) of pyrrolidine-2,5-dione analogously to example 1d). Yield: 52 mg (38 %).

MS: $M+H^+$ = 315.1.

Example 29

3-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt

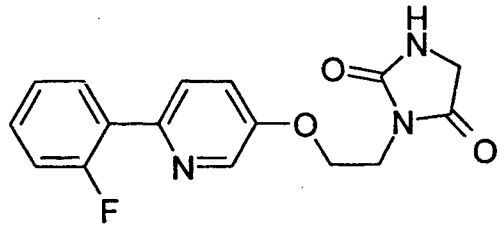


200 mg (0.92 mmol) of 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)ethanone and 74.7 mg (0.92 mmol) of sodium thiocyanate were stirred in ethanol at 50 °C for 2 h. 165.5 mg (0.92 mmol) of 3-(2-aminoethyl)imidazolidine-2,4-dione hydrochloride and 102.6 mg (1.01 mmol) of triethylamine were added, and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 9 h. After concentrating, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated and concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 82 mg (20 %).

MS: $M+H^+$ = 321.0.

Example 30

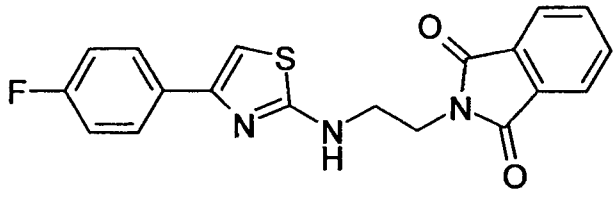
3-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)imidazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt



90 mg (0.29 mmol) of methanesulfonic acid 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl ester were reacted with 34.7 mg (0.35 mmol) of imidazolidine-2,4-dione analogously to example 1d). Yield: 4 mg (3 %).
MS: $M+H^+$ = 316.2.

Example 31

2-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)isoindole-1,3-dione, trifluoroacetic acid salt



a) (2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)carbamic acid tert-butyl ester
2.5 g (11.52 mmol) of 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)ethanone and 0.93 g (11.52 mmol) of sodium thiocyanate were stirred in ethanol at 50 °C for 2 h. 1.845 g (11.52 mmol) of (2-aminoethyl)carbamic acid tert-butyl ester were added, and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h. After concentrating, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated and concentrated. Yield: 3.04 g (78 %).

b) N-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-yl)ethane-1,2-diamine, trifluoroacetic acid salt
A mixture of 996 mg (2.95 mmol) of (2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)carbamic acid tert-butyl ester and 5 ml of 90 % aqueous trifluoroacetic

acid was allowed to stand at room temperature for 4 h. After concentrating, the residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 122 mg (9 %).

MS: $M+H^+$ = 238.1.

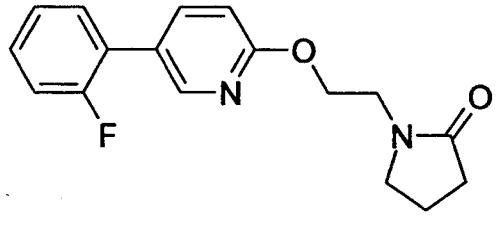
c) 2-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)isoindole-1,3-dione, trifluoroacetic acid salt

A mixture of 54.3 mg (0.11 mmol) of N-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl)ethane-1,2-diamine, trifluoroacetic acid salt, 35.4 mg (0.35 mmol) of triethylamine, 17.3 mg (0.11 mmol) of phthalic anhydride, 5 ml of toluene and 1 ml of DMF was heated under reflux for 3 h. After concentrating, the residue was extracted with an aqueous solution of sodium hydrogensulfate (pH 5) and a sodium hydrogencarbonate solution and concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 16 mg (28 %).

MS: $M+H^+$ = 368.1.

Example 32

1-(2-(5-(2-Fluorophenyl)pyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt



a)1-(2-(5-Bromopyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one

2.45 g (19 mmol) of 1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidin-2-one and 0.83 g (19 mmol) of sodium hydride (55 % in mineral oil) in 10 ml of NMP were stirred at room temperature for 1 h. 3.0 g (12.7 mmol) of 2,5-dibromopyridine were added, and the mixture was heated to 80 °C for 2 h. Water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried and concentrated. The remaining oil was taken up in 200 ml of tert-butyl methyl ether and

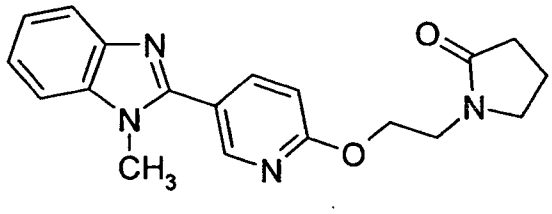
treated with a solution of hydrogen chloride in diethyl ether. The resulting greasy solid was isolated by decantation of the solvent and treated with a 25 % aqueous sodium hydroxide solution. The product was extracted with ethyl acetate, and the combined organic phases were dried and concentrated. Yield: 2.75 g.

b) 1-(2-(5-(2-Fluorophenyl)pyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

88.3 mg (0.62 mmol) of 2-fluorobenzeneboronic acid, 150 mg (0.53 mmol) of 1-(2-(5-bromopyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one, 249 mg (0.79 mmol) of barium hydroxide octahydrate and 20 mg of tetrakis(triphenylphosphane)palladium were dissolved in 10 ml 1,2-dimethoxyethane and 10 ml water, and the mixture was heated to 80°C for 5 h. The solvent was evaporated, and the residue taken up in water and extracted with methylene chloride. The combined organic phases were dried and concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.01 % TFA). Yield: 60 mg.

Example 33

1-(2-(5-(1-Methyl-1H-benzoimidazol-2-yl)pyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

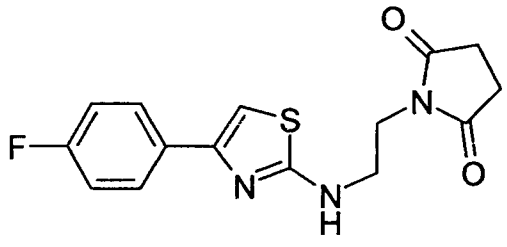


The compound was prepared analogously to example 32a) by reaction of 500 mg (2.1 mmol) of 2-(6-chloropyridin-3-yl)-1-methyl-1H-benzoimidazole with 1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-one. Yield: 370 mg.

MS: $M+H^+$ = 337.

Example 34

1-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt



a) (4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)acetic acid methyl ester

14.5 g (66.8 mmol) of 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)ethanone and 5.42 g (66.8 mmol) of sodium thiocyanate were stirred in 250 ml of ethanol at 50 °C for 3 h. 5.95 g (66.8 mmol) of aminoacetic acid methyl ester (prepared from its hydrochloride) in 25 ml of ethanol were added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h and allowed to stand overnight. After concentrating, water and ethyl acetate were added to the residue. The organic phase was separated, washed with water, dried and concentrated. Yield: 8.6 g (48 %).

MS: $M+H^+$ = 266.3.

b) (tert-Butoxycarbonyl-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl)-amino)acetic acid methyl ester

360 mg (8.3 mmol) of sodium hydride (55 % suspension in mineral oil) were added to 2 g (7.5 mmol) of (4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)acetic acid methyl ester in 25 ml of DMF, and the mixture was stirred at room temperature for 60 min. Subsequently 1.8 g (8.3 mmol) of di-tert-butyl-dicarbonate were added, and the reaction mixture was stirred for 2 h. After concentrating, water was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic phase was concentrated, and the residue was purified by chromatography (silica gel, n-heptane/ethyl acetate 5:1). Yield: 440 mg (16 %).

MS: $M+H^+$ = 367.2.

c) (4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-yl)-(2-hydroxyethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Under argon, 435 mg (1.18 mmol) of (tert-butoxycarbonyl-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl)-amino)acetic acid methyl ester and 51.7 mg (2.37 mmol) of lithium borohydride were stirred in 20 ml of THF at 60°C for 1 h. After cooling, the mixture was cautiously hydrolyzed with water, the precipitate was filtered off with suction, and water and ethyl acetate were added to the filtrate. The organic phase was separated, washed with water and concentrated. Yield: 273 mg (68 %).

d) Methanesulfonic acid 2-(tert-butoxycarbonyl-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl)amino)ethyl ester

98.7 mg (0.86 mmol) of methanesulfonyl chloride were added dropwise with cooling to 265 mg (0.78 mmol) of (4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl)-(2-hydroxyethyl)-carbamic acid tert-butyl ester and 237.7 mg (2.35 mmol) of triethylamine in 25 ml of methylene chloride. After 4 h at room temperature, the mixture was extracted with water and the organic phase was concentrated. Yield: 241 mg (74 %).

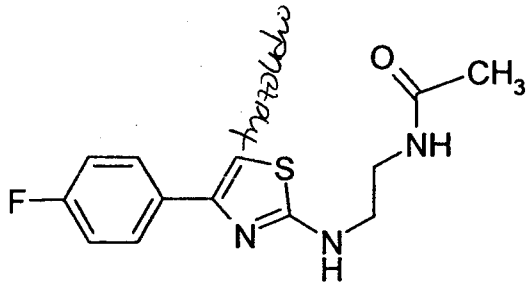
e) 1-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

23 mg (0.52 mmol) of sodium hydride (55 % suspension in mineral oil) were added to 52.3 mg (0.52 mmol) of pyrrolidine-2,5-dione in 5 ml of DMF, and the mixture was stirred at room temperature for 60 min. Subsequently 100 mg (0.24 mmol) of methanesulfonic acid 2-(tert-butoxycarbonyl-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-yl)-amino)ethyl ester were added and the reaction mixture was stirred for 3 h. After concentrating, water was added, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated and concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 5 mg (5 %).

MS: $M+H^+$ = 320.1.

Example 35

N-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)acetamide

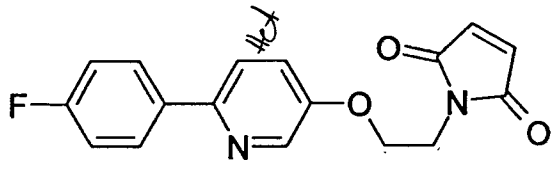


2-Bromo-1-(4-fluorophenyl)ethanone was reacted with N-(2-aminoethyl)acetamide analogously to example 31a). Yield: 65 %.

MS: $M+H^+$ = 280.2.

Example 36

1-(2-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrole-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

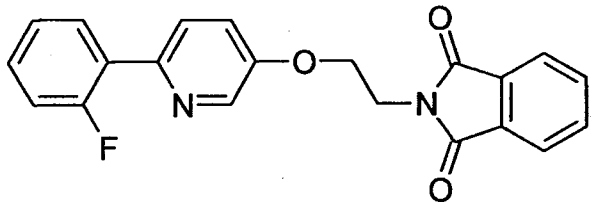


80 mg (0.42 mmol) of 6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ol, 61.2 mg (0.43 mmol) of 1-(2-hydroxyethyl)pyrrole-2,5-dione and 155.3 mg (0.59 mmol) of triphenylphosphane were dissolved in 20 ml of THF. After cooling to 0°C, 136.2 mg (0.59 mmol) of azodicarboxylic acid di-tert-butyl ester in 3 ml THF were slowly added. The mixture was stirred at room temperature for 6 h, evaporated and treated with ethyl acetate and diluted hydrochloric acid. The aqueous layer was evaporated and purified by chromatography (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 17 mg.

MS: $M+H^+$ = 313.1.

Example 37

2-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)isoindole-1,3-dione

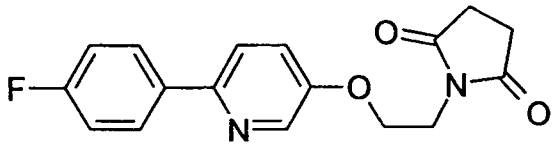


500 mg (2.64 mmol) of 6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-ol (prepared from 2-bromo-5-nitropyridine and 2-fluorophenylboronic acid; the nitro group was converted into the hydroxy group according to the method described in WO 98/25920), 730.6 mg (5.28 mmol) of potassium carbonate and 738.6 mg (2.91 mmol) of 2-(2-bromoethyl)-isoindole-1,3-dione in 10 ml of DMF were stirred at room temperature for 4 h. The solvent was removed by evaporation and the residue treated with ethyl acetate and water. The organic layer was evaporated and the residue purified by chromatography. Yield: 189 mg.

MS: $M+H^+$ = 363.2.

Example 38

1-(2-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

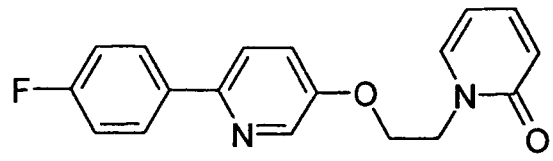


128.7 mg (0.58 mmol) of methanesulfonic acid 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl ester and 100 mg (0.53 mmol) of 6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ol were reacted analogously to example 1d). Yield: 30 mg .

MS: $M+H^+$ = 315.1.

Example 39

1-(2-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)-1H-pyridin-2-one, trifluoroacetic acid salt

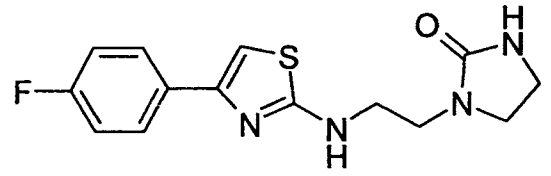


100 mg (0.63 mmol) of 1-(2-chloroethyl)-1H-pyridin-2-one and 100 mg (0.53 mmol) of 6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-ol were reacted analogously to example 1d). Yield: 11 mg.

MS: $M+H^+$ = 311.1.

Example 40

1-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt



a) 1-(4-Fluorophenyl)-2-thiocyanatoethanone

10 g (46 mmol) of 2-bromo-1-(4-fluorophenyl)ethanone and 3.74 g (46 mmol) of sodium thiocyanate were stirred in 80 ml ethanol at 50 °C for 2 h. After addition of water the separated solid was isolated by filtration, washed and dried. Yield: 8.96 g.

MS: $M+H^+$ = 196.2.

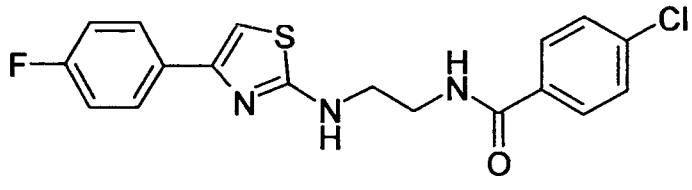
b) 1-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt

65.8 mg (0.5 mmol) of 1-(4-fluorophenyl)-2-thiocyanatoethanone and 99.5 mg (0.5 mmol) of 1-(2-aminoethyl)imidazolidin-2-one were stirred in 5 ml of ethanol at 50 °C for 4 h. The solvent was evaporated and the residue purified by chromatography (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 17 mg.

MS: $M+H^+$ = 307.1.

Example 41

4-Chloro-N-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)benzamide, trifluoroacetic acid salt

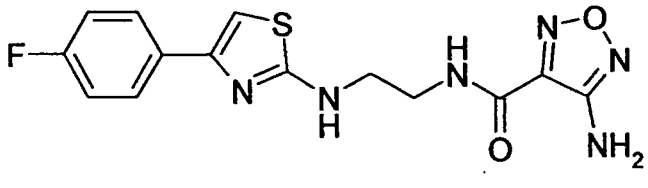


The compound was prepared analogously to example 40b). Yield: 30 mg.

MS: $M+H^+$ = 376.1.

Example 42

4-Aminofurazan-3-carboxylic acid (2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)amide, trifluoroacetic acid salt

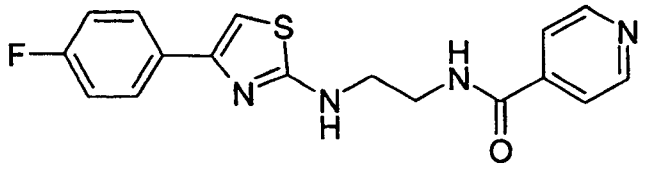


The compound was prepared analogously to example 40b). Yield: 54 mg.

MS: $M+H^+$ = 349.1.

Example 43

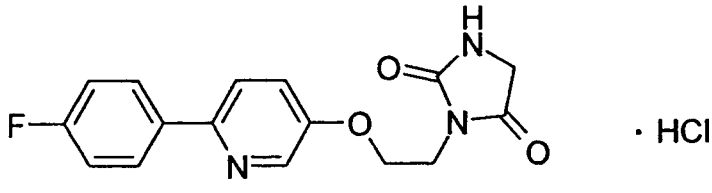
N-(2-(4-(4-Fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)isonicotinamide, trifluoroacetic acid salt



The compound was prepared analogously to example 40b). Yield: 52 mg.
MS: $M+H^+$ = 343.1.

Example 44

3-(2-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)imidazolidine-2,4-dione, hydrochloride

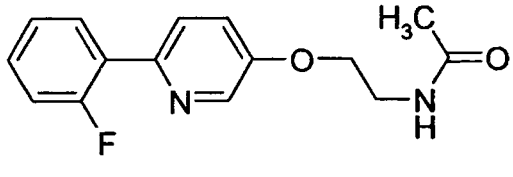


· HCl

100 mg (0.32 mmol) of methanesulfonic acid 2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl ester and 35.4 mg (0.35 mmol) of imidazolidine-2,4-dione were reacted analogously to example 1d). The hydrochloride salt was prepared by dissolution of the product in hydrochloric acid and lyophilization. Yield: 58 mg.
MS: $M+H^+$ = 316.1.

Example 45

N-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)acetamide, trifluoroacetic acid salt



a) 2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethylamine

189 mg (0.52 mmol) of (2-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)isoindole-1,3-dione and 236 mg (4.72 mmol) of hydrazine hydrate (24 %) were stirred in 10 ml of ethanol under reflux for 7 h. After cooling the residue was filtered, washed and dried.
Yield: 165 mg.
MS: $M+H^+$ = 233.3.

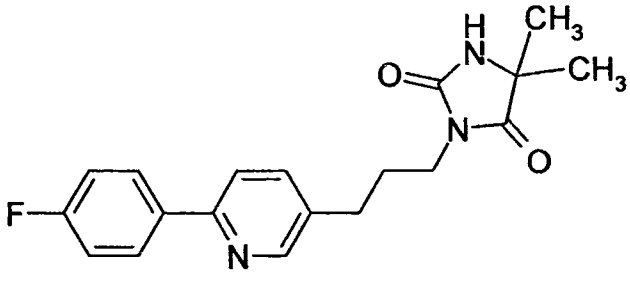
b) N-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)acetamide, trifluoroacetic acid salt

59.9 mg (0.26 mmol) of 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethylamine and 52.2 mg (0.52 mmol) of triethylamine were stirred in 5 ml of methylene chloride at room temperature. 31.6 mg (0.31 mmol) of acetic acid anhydride were slowly added. The mixture was stirred for 4 h, washed with water, evaporated and purified by chromatography (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 17 mg.

MS: $M+H^+$ = 275.1.

Example 46

3-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione, trifluoroacetic acid salt

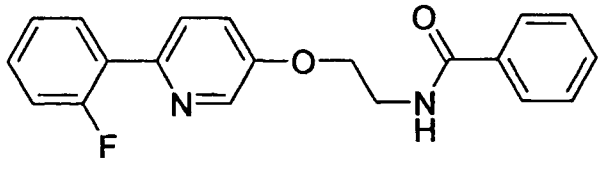


69 mg (0.226 mmol) of methanesulfonic acid 3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl ester were reacted with 43.44 mg (0.339 mmol) of 5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione in the presence of 2.7 mg (0.34 mmol) of lithium hydride analogously to example 1d). Yield: 37 mg.

MS: $M+H^+$ = 342.12.

Example 47

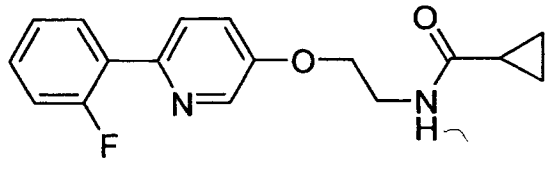
N-(2-(6-(2-Fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)benzamide, trifluoroacetic acid salt



28.9 mg (0.24 mmol) of benzoic acid, 49.9 mg (0.21 mmol) of 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethylamine, 89.9 mg (0.27 mmol) of N,N,N',N'-tetramethyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate and 65.2 mg (0.64 mmol) of triethylamine were stirred in 8 ml of DMF at room temperature for 2 h and at 40 °C for 3 h. The solvent was removed by evaporation and the residue treated with ethyl acetate and water. The organic layer was evaporated and purified by chromatography (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 27 mg.
MS: $M+H^+$ = 337.1.

Example 48

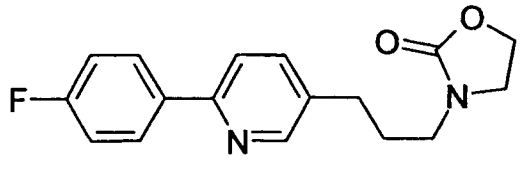
Cyclopropanecarboxylic acid (2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)amide, trifluoroacetic acid salt



20.36 mg (0.24 mmol) of cyclopropanecarboxylic acid and 49.94 mg (0.21 mmol) of 2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethylamine were reacted analogously to example 47. Yield: 15 mg.
MS: $M+H^+$ = 301.2.

Example 49

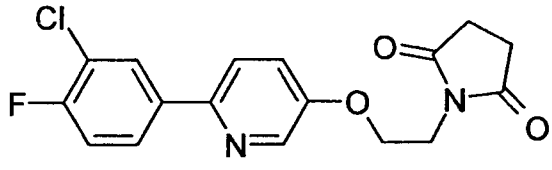
3-(3-(6-(4-Fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)oxazolidin-2-one, trifluoroacetic acid salt



The compound was prepared analogously to example 12b). Yield: 22 mg.
MS: $M+H^+$ = 301.0.

Example 50

1-(2-(6-(3-Chloro-4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt



a) 1-(2-(6-Bromopyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione

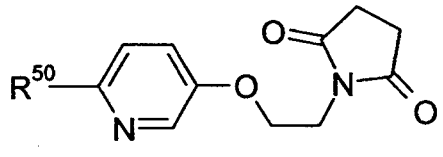
10 g (58 mmol) of 3-hydroxy-6-bromopyridine were dissolved in 40 ml of DMF and treated with 2.76 g (69 mmol) of sodium hydride (60 % suspension in mineral oil). After stirring at room temperature for 1 h, 20 mg of 4-dimethylaminopyridine were added and the mixture was treated with 16.53 g (74.8 mmol) of methanesulfonic acid 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl ester and heated to 100 °C for 3 h. Subsequently, the solvent was evaporated and the residue was taken up in water and extracted 4 times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried and evaporated to dryness. The remaining material was purified by chromatography (silica gel, dichloromethane/methanol 98 : 2) followed by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA) to yield 10.8 g of the title compound.

b) 1-(2-(6-(3-Chloro-4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt

150 mg (0.5 mmol) of 1-(2-(6-bromopyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, 96 mg (0.55 mmol) of 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid and 152 mg (0.5 mmol) of cesium fluoride were dissolved under an argon atmosphere in 5 ml of a mixture of 2 parts of absolute 1,2-dimethoxyethane and 1 part of absolute methanol and treated with 34.2 mg (0.09 mmol) of tetrakis(triphenylphosphane)palladium. The mixture was heated for 3 min at 150 °C in a microwave reactor (Smith Synthesizer, Personal Chemistry), the solvent was evaporated and the residue dissolved in 20 ml of ethyl acetate. The solution was extracted once with sodium hydrogencarbonate solution, dried and

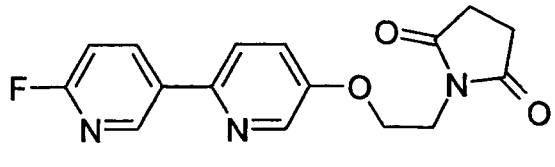
evaporated to dryness. The remaining material was purified by preparative HPLC (RP18, acetonitrile/water containing 0.1 % TFA). Yield: 42 mg (24 %).
^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 2.65 (s, 4 H), 3.75 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 7.50 - 7.65 (m, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.33 (s, 1 H).
MS: $M+H^+$ = 349.
HPLC retention time: 1.72 min (method HPLC A).

According to the method described in example 50, by replacing the 3-chloro-4-fluorophenylboronic acid employed in step b) with the respective boronic acid of the formula R^{50}-$B(OH)_2$, the 1-(2-(6-R^{50}-pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-diones of examples 51 to 87 were prepared which are compounds of the formula Ie wherein the aromatic or heteroaromatic group R^{50} is as specified in table 1.

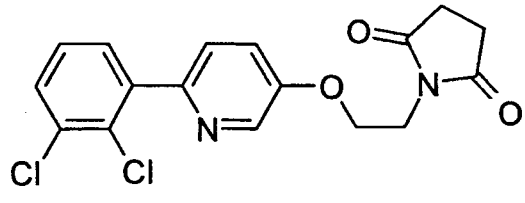


Ie

The compounds of examples 51 to 87 were obtained in the form of their trifluoroacetic acid salts. The names of the prepared compounds are obtained by replacing the identifier R^{50} in the general name 1-(2-(6-R^{50}-pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione of the compounds of formula Ie with the meaning of R^{50} given in table 1, optionally allowing for a modification of the name according to the nomenclature rules. For example, in the case of example 51, in which R^{50} is 6-fluoropyridin-3-yl, the prepared compound of the formula If



If



Ig

thus is 1-(2-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt, which can also be named as 1-(2-(6'-fluoro-[2,3']bipyridinyl-5-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione; trifluoroacetic acid salt or 1-(2-(6'-fluoro-[2,3'-bipyridin]-5-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt, and in the case of example 60 the prepared compound of the formula Ig is 1-(2-(6-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-3-yloxy))ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt, and in the case of example 64 the prepared compound is 1-(2-(6-(3-cyanophenyl)pyridin-3-yloxy))ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, trifluoroacetic acid salt, which can also be named as 3-(5-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethoxy)pyridin-2-yl)benzonitrile, trifluoroacetic acid salt. The HPLC retention times given in table 1 were determined according to method HPLC A.

Table 1. Example compounds of formula Ie

Example no.	R^{50}	MS $M+H^+$	HPLC retention time (min)
51	6-fluoropyridin-3-yl	316	1.45
52	4-methylthiophen-2-yl	317	1.64
53	3,4,5-trifluorophenyl	351	1.77
54	3-trifluoromethoxyphenyl	381	1.77
55	2-trifluoromethoxyphenyl	381	1.66
56	6-methoxypyridin-3-yl	328	1.38
57	pyridin-3-yl	298	0.61
58	quinolin-8-yl	348	1.32
59	4-trifluoromethoxyphenyl	381	
60	2,3-dichlorophenyl	365	1.75

Example no.	R^{50}	MS $M+H^+$	HPLC retention time (min)
61	2,4-difluorophenyl	333	1.66
62	3,4-dimethoxyphenyl	357	1.38
63	4-cyanophenyl	322	1.66
64	3-cyanophenyl	322	1.65
65	naphthalen-2-yl	347	1.70
66	naphthalen-1-yl	347	1.57
67	3-acetylaminophenyl	354	1.33
68	2-trifluoromethylphenyl	365	1.69
69	4-trifluoromethylphenyl	365	1.81
70	3,5-dichlorophenyl	365	1.87
71	3-trifluoromethylphenyl	365	1.75
72	4-methylsulfonylaminophenyl	390	1.29
73	3,4-difluorophenyl	333	1.74
74	3,5-difluorophenyl	333	1.78
75	4-tert-butylphenyl	353	1.72
76	4-ethoxyphenyl	341	1.53
77	2-fluoropyridin-3-yl	316	1.43
78	2,5-difluorophenyl	333	

Example no.	R^{50}	MS $M+H^+$	HPLC retention time (min)
79	4-dimethylaminophenyl	340	1.32
80	3-chloropyridin-4-yl	332	1.39
81	3-methylsulfonylaminophenyl	390	1.32
82	5-cyanothiophen-2-yl	328	1.70
83	3,5-dimethylisoxazol-4-yl	316	1.26
84	3-fluoropyridin-4-yl	316	
85	4-fluoro-2-methylphenyl	329	1.37
86	4-fluoro-3-methylphenyl	329	1.36
87	pyrimidin-5-yl	299	0.96

Sample ^{1}H-NMR data of compounds of formula Ie (determined in D_6-DMSO):
Example 60: δ (ppm) = 2.65 (s, 4 H), 3.75 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.5 (m, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 8,34 (s, 1H).
Example 73: δ (ppm) = 2.65 (s, 4 H), 3.75 (m, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H).
Example 86: δ (ppm) = 2.28 (s, 3 H) 2.65 (s, 4 H), 3.78 (m, 2 H), 4.22 (m, 2 H), 7.20 (t, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 8.30 (s, 1 H).

Determination of the biological activity

A) Activation of eNOS transcription

Activation of eNOS transcription was measured as described in detail by 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. Briefly, a 3.5 kB 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 the 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. EC_{50} values of transcription induction ratios as a function of compound concentration were determined graphically.

Numerous compounds of the instant invention were tested by the above-described assay and found to increase protein transcription. Generally, the tested compounds exhibited EC_{50} values of less than about 50 µM. Preferred compounds, including the compounds of examples 7, 17, 34, 64, 66, for example, exhibited EC_{50} values of from about 5 µM to about 0.5 µM. More preferred compounds, including the compounds of examples 18, 25, 50, 52, 86, for example, exhibited EC_{50} values of less than about 0.5 µM.

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

compound incubation, HUVEC were lysed in ice-cold lysis buffer containing 10 mM Tris-HCl, pH 8.0, 1 % SDS and protease inhibitors. The lysate was subjected to a standard denaturating 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 chemofluorescence detection method.

The effect of the compounds of the formulae I and Ia can also be investigated in the following animal models (animal experiments are performed in accordance with the German animal protection law and 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 B - D)

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

B) Anti-hypertensive effect in ApoE knockout mice

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.

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

After 3 day treatment of ApoE deficient mice with the respective compound (10 mg/kg/day 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 µm) are cut from the cuffed portion of the left femoral artery and from the corresponding segment of the right artery. Sections are subjected to standard hematoxylin and eosin staining. Morphometric analyses are performed using an image analysis computer program (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). For each cross section the area of the lumen, the neointima and the media are determined. To this end, the neointima is defined as the area between the lumen and the internal elastic lamina and the media is defined as the area between the internal and the external elastic lamina. The ratio between the area of the neointima and the area of the media is expressed as the neointima/media ratio. The results obtained in the compound group are compared to those obtained in the placebo group.

D) Prevention of atherosclerotic plaque formation in chronic treatment

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

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

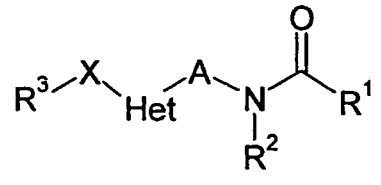
Old Male wild-type C57BL/6J mice (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), and apoE deficient mice (C57BL/6J background, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) of 6 month of age and weighing 28 to 36 g are used in the experiments. Mice are divided into 3 groups (C57BL/6J, n = 8; apoE control, n = 8; apoE with respective compound, n = 8) and receive for 8 weeks either a standard rodent chow (containing 4 % of fat and 0.001 % of cholesterol) or a standard rodent chow + respective compound (30 mg/kg/day 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 % O_2 and 5 % CO_2 and maintained at 37.5 °C. A beveled small tube (PE 50) is passed through a pulmonary vein into the left ventricle and pulled through the ventricular wall, anchored in the apex by a fluted end, and connected to a tip-micromanometer (Millar 1.4 French). The left atrium is cannulated through the same pulmonary vein and the heart switched to the working mode with a constant preload pressure of 10 mm Hg and an afterload pressure of 60 mm Hg. Aortic outflow and atrial inflow are continuously measured using ultrasonic flow probes (HSE/Transonic Systems Inc.). Coronary flow is calculated as the difference between atrial flow and aortic flow. All hemodynamic data are digitized at a sampling rate of 1000 Hz and recorded with a PC using spezialized software (HEM, Notocord).

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.

Patent claims

1. A compound of the formula I,



I

in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$, wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one or two identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is chosen from a direct bond, CH_2, O and NH;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one

or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^4 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and fluorine;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, oxo, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_2)-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1-C_4)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-;

R^{12} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO-, heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_4)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical

or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

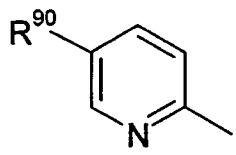
R^{13} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and phenyl-C_nH_{2n}-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy, where all groups R^{13} are independent of each other and can be identical or different;

heteroaryl is a 5-membered or 6-membered, monocyclic aromatic group which contains one, two or three identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0, 1 or 2, where all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

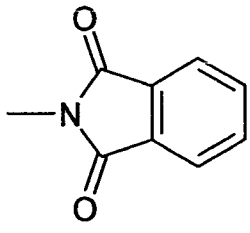
in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof;

provided that the group $-N(R^2)-CO-R^1$ cannot be an unsubstituted 2-oxopyrrolidin-1-yl group or an unsubstituted 2-oxoimidazolin-1-yl group if simultaneously the group R^3-X-Het- is a group of the formula



in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by the line starting in the 2-position of the pyridine ring, and in which R^{90} is chosen from imidazol-1-yl, isoxazol-5-yl, isothiazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, pyrazin-2-yl and pyrazol-3-yl which can all be substituted by (C_1-C_4)-alkyl, and which can be substituted in the pyridine ring by up to four substituents chosen from (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy and halogen;

and provided that the group -N(R^2)-CO-R^1 cannot be a 1,3-dioxoisoindol-2-yl group of the formula



in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by the line starting at the nitrogen atom.

2. A compound as claimed in claim 1, in which
R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl and thiophenyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

3. A compound as claimed in any of claims 1 to 2, in which
R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

4. A compound as claimed in any of claims 1 to 3, in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein Y is chosen from O and NH and Y is bonded to the group Het;

Het is chosen from the pyridinediyl, thiazolediyl, oxazolediyl, imidazolediyl and thiophenediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5 and wherein one of the ring nitrogen atoms of the imidazolediyl group carries a group chosen from hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

X is chosen from a direct bond and O;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

5. A compound as claimed in any of claims 1 to 4, in which X is a direct bond, or a physiologically acceptable salt thereof.

6. A compound as claimed in any of claims 1 to 5, in which Het is a pyridinediyl or thiazolediyl group which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5, or a physiologically acceptable salt thereof.

7. A compound as claimed in any of claims 1 to 6, in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein Y is chosen from O and NH and Y is bonded to the group Het;

Het is a pyridinediyl or thiazolediyl group which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is a direct bond;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-

alkylmercapto, NH_2, $(C_1$-$C_4)$-alkylamino, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)amino, $((C_1$-$C_4)$-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo,

R^{12} is chosen from H and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

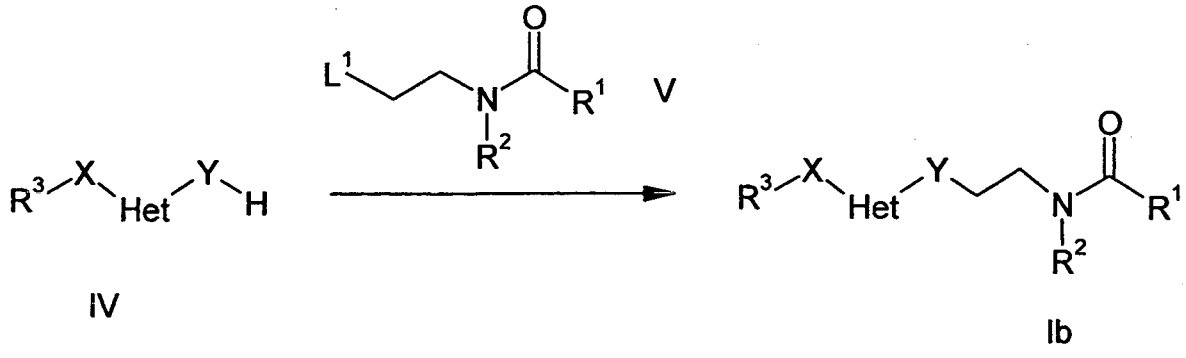
8. A compound as claimed in claim 7, in which Het is a pyridinediyl group which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;
or a physiologically acceptable salt thereof.

9. A compound as claimed in any of claims 1, 2, 5 and 6, chosen from
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one,
4-(3-(6-phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one,
4-(3-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
4-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
4-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one,
4-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one,
3-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione,

1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one,
4-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one,
1-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)piperidin-2-one,
1-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)azetidin-2-one,
1-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidine-2,4-dione,
3-(2-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)imidazolidine-2,4-dione,
1-(2-(5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yloxy)ethyl)pyrrolidin-2-one,
1-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrole-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)-1H-pyridin-2-one,
1-(2-(4-(4-fluorophenyl)thiazol-2-ylamino)ethyl)imidazolidin-2-one,
3-(2-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)imidazolidine-2,4-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-5,5-dimethylimidazolidine-2,4-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)oxazolidin-2-one,
1-(2-(6-(3-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-methylthiophen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4,5-trifluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(pyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-cyanophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,

1-(2-(6-(3-cyanophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(naphthalen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(naphthalen-1-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-acetylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-dichlorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-tert-butylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-ethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,5-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-dimethylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-chloropyridin-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(5-cyanothiophen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-fluoropyridin-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, and
1-(2-(6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
or a physiologically acceptable salt thereof.

10. A process for the preparation of a compound as claimed in any of claims 1 to 9, or a physiologically acceptable salt thereof, in which A is -Y-CH_2-CH_2- (compound of formula Ib), comprising reacting a compound of the formula IV and compound of the formula V,



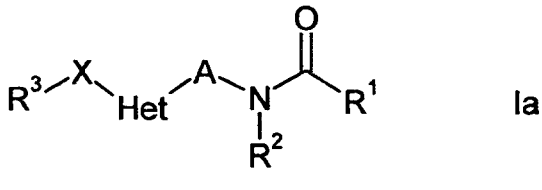
IV Ib

wherein Het, X, Y, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claims 1 to 9 and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups, and L^1 is a nucleophilically substitutable leaving group.

11. A compound as claimed in any of claims 1 to 9, or a physiologically acceptable salt thereof, for use as a pharmaceutical.

12. A pharmaceutical composition, comprising an effective dose of at least one compound as claimed in any of claims 1 to 9 and/or a physiologically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. The use of a compound of the formula Ia,



Ia

in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, aromatic group which contains one or more identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13},

O and S and which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is chosen from a direct bond, CH_2, O, S, NH and N($(C_1$-$C_4)$-alkyl), or X is absent and in this case the phenyl, naphthalenyl or heteroaryl group representing the group R^3 is fused to the group Het;

R^1 and R^2 are independently of each other chosen from $(C_1$-$C_{10})$-alkyl, $(C_3$-$C_{10})$-alkenyl, $(C_3$-$C_{10})$-alkynyl, $(C_3$-$C_{10})$-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, naphthalenyl-C_nH_{2n}- and heteroaryl-C_nH_{2n}-, and R^2 can in addition be hydrogen, wherein the groups $(C_1$-$C_{10})$-alkyl, $(C_3$-$C_{10})$-cycloalkyl, $(C_3$-$C_{10})$-alkenyl and $(C_3$-$C_{10})$-alkynyl can all be substituted by one or more identical or different substituents R^6, and the groups C_nH_{2n} can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, and all phenyl, naphthalenyl and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents R^7,
or R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a 4-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one or two further hetero ring members chosen from N, NR^{12}, O, S, SO and SO_2 which can be identical or different, with the proviso that two ring members from the series O, S, SO and SO_2 cannot be present in adjacent ring positions, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl and heteroaryl which can all be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyloxy-$(C_1$-$C_6)$-alkyl-, OH, $(C_1$-$C_6)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1$-$C_3)$-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1$-$C_6)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1$-$C_6)$-alkylamino, di($(C_1$-$C_6)$-alkyl)amino, ($(C_1$-$C_6)$-alkyl)-CONH-, ($(C_1$-$C_6)$-alkyl)-SO_2NH-, di($(C_1$-$C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, ($(C_1$-$C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, ($(C_1$-$C_6)$-alkyloxy)carbonyl-,

COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, $((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})NHSO_2$-, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})NSO_2$-, H_2NSO_2- and $(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl-}SO_2$-;

R^4 is chosen from $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, fluorine and oxo;

R^5 is chosen from halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, phenyl-C_nH_{2n}-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy-$(C_1\text{-}C_3)$-alkyl-, OH, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylamino, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$amino, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)-CONH-, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2-, $((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})NHSO_2$-, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})NSO_2$- and $(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl-}SO_2$-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, CF_3 and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyloxy;

R^6 is chosen from fluorine, OH, oxo, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylmercapto, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$amino, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)-CONH-, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN and CF_3;

R^7 is chosen from halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy-$(C_1\text{-}C_3)$-alkyl-, OH, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_3)$-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylamino, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$amino, $((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$-CONH-, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy)carbonyl-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2-, $((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})NHSO_2$-, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})NSO_2$- and $(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl-}SO_2$-;

R^8 is chosen from halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy-$(C_1\text{-}C_3)$-alkyl-, OH, oxo, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_3)$-alkylenedioxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylmercapto, NH_2, $(C_1\text{-}C_6)$-alkylamino, $di((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$amino, $((C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl})$-CONH-, $di((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)aminocarbonyl-, $((C_1\text{-}C_6)$-alkyloxy)carbonyl-,

COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2- and (C_1-C_6)-alkyl-SO_2-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can independently of each other be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{11} is chosen from hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO- and heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{12} is chosen from hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-, phenyl-C_nH_{2n}-, heteroaryl-C_nH_{2n}-, $((C_1-C_6)$-alkyl)-CO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_nH_{2n}-CO-, phenyl-C_nH_{2n}-CO-, heteroaryl-C_nH_{2n}-CO-, $((C_1-C_6)$-alkyl)-O-CO- and phenyl-C_nH_{2n}-O-CO-, wherein all phenyl groups and heteroaryl groups can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy;

R^{13} is chosen from hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and phenyl-C_nH_{2n}-, wherein the phenyl group can be substituted by one or more identical or different substituents chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyloxy, where all groups R^{13} are independent of each other and can be identical or different;

heteroaryl is a 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic aromatic group which contains one or more identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13}, O and S;

n is 0, 1, 2 or 3, where all numbers n are independent of each other and can be identical or different;

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase.

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

15. The use as claimed in any of claims 13 to 14, wherein in the compound of the formula Ia or a physiologically acceptable salt thereof
A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;
Het is chosen from pyridinediyl and thiazolediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;
X is a direct bond.

16. The use as claimed in any of claims 13 to 14, wherein the compound of the formula Ia is a compound of the formula I as defined in any of claims 1 to 9 or a physiologically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/06 C07D417/06 C07D401/12 C07D277/42 C07D213/36
C07D213/63 A61P9/08 A61K31/4439 A61K31/444

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)
C07D A61P A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/070520 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; ROSENTRETER, ULRICH; KRAEMER, THOMAS; VAUPEL) 12 September 2002 (2002-09-12) claims 1-4; examples 21,25	1-8, 10-12
X	WO 2004/060890 A (AMGEN INC) 22 July 2004 (2004-07-22) example 51	1-8
X	WO 03/094845 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; ZHANG, MINSHENG; HANGELAND, JON; CARINGA) 20 November 2003 (2003-11-20) example 82	1-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 July 2006	11/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Stroeter, T

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005706

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/014842 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 19 February 2004 (2004-02-19) cited in the application claims 1,2,9,10; table 1	1-16
A	US 2003/055093 A1 (STROBEL HARTMUT ET AL) 20 March 2003 (2003-03-20) the whole document	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/005706

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [ ] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box II.2

The present compound claims 1-8, related claims 10-12 and the present second medical use claims 13-16 encompass an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see the present examples. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that a meaningful search of the whole claimed subject-matter could not be carried out. The extent of the search was consequently limited: The search of claims 1-9 (and related claims 10-12) was completely carried out for those compounds of formula I wherein the restricted definitions given in dependent claim 6 (Het= pyridinediyl or thiazolediyl) are applied. The extent of the search of the second medical use claims 13-16 was limited to those compounds wherein Het = pyridinediyl or thiazolediyl, A= three-membered and X is a bond in view of the present examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

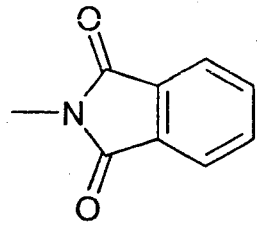
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/005706

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02070520 A	12-09-2002	CA	2439758 A1	12-09-2002
		DE	10110747 A1	12-09-2002
		EP	1373265 A1	02-01-2004
		JP	2004526722 T	02-09-2004
		US	2004162427 A1	19-08-2004
WO 2004060890 A	22-07-2004	AU	2003299980 A1	29-07-2004
		CA	2509213 A1	22-07-2004
		EP	1575947 A1	21-09-2005
		JP	2006514059 T	27-04-2006
		US	2004147561 A1	29-07-2004
WO 03094845 A	20-11-2003	AU	2003225305 A1	11-11-2003
WO 2004014842 A	19-02-2004	AU	2003250159 A1	25-02-2004
		BR	0313271 A	21-06-2005
		CA	2494628 A1	19-02-2004
		CN	1675170 A	28-09-2005
		EP	1388535 A1	11-02-2004
		HR	20050118 A2	31-10-2005
		JP	2005534706 T	17-11-2005
		MA	27330 A1	02-05-2005
		MX	PA05001371 A	28-04-2005
US 2003055093 A1	20-03-2003	BG	108076 A	31-05-2005
		BR	0207211 A	27-01-2004
		CA	2437944 A1	22-08-2002
		CN	1491207 A	21-04-2004
		CZ	20032155 A3	12-11-2003
		EE	200300369 A	15-10-2003
		WO	02064545 A1	22-08-2002
		HR	20030644 A2	31-08-2005
		HU	0303256 A2	28-01-2004
		JP	2004518719 T	24-06-2004
		MA	26981 A1	20-12-2004
		MX	PA03006974 A	02-04-2004
		NO	20033565 A	13-10-2003
		NZ	527470 A	29-04-2005
		PL	366660 A1	07-02-2005
		SK	10102003 A3	08-01-2004
		ZA	200305413 A	28-04-2004

and provided that the group -N(R^2)-CO-R^1 cannot be a 1,3-dioxoisoindol-2-yl group of the formula



in which the bond via which the group is connected to the group A is depicted by the line starting at the nitrogen atom;

and provided that the compound of the formula I cannot be 2-amino-6-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylamino)-4-phenylpyridine-3,5-dicarbonitrile, 2-amino-4-(3-hydroxyphenyl)-6-(2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethylamino)pyridine-3,5-dicarbonitrile, ethyl 2-methyl-6-oxo-5-(2-(2-(2-oxo-3-trifluoromethyl-1(2H)-pyridinyl)ethyl)-1,3-thiazol-4-yl)-1,6-dihydro-3-pyridinecarboxylate or 1-(2-(3,5-dichloro-6-fluoro-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)pyridin-2-ylamino)ethyl)imidazolidin-2-one.

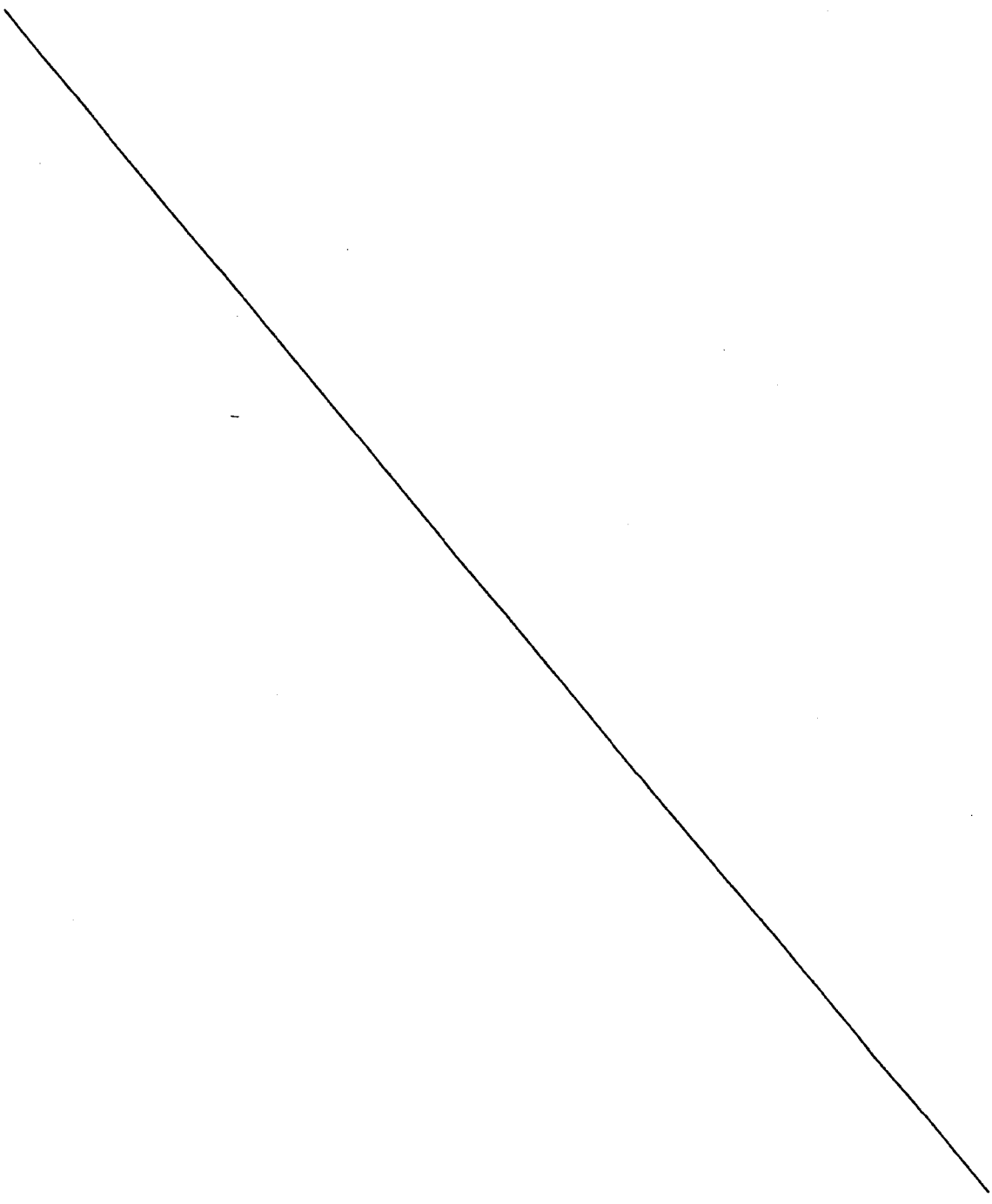
2. A compound as claimed in claim 1, in which
R^3 is chosen from phenyl, naphthalenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl and thiophenyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

3. A compound as claimed in any of claims 1 to 2, in which
R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-

alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

or a physiologically acceptable salt thereof.

4. A compound as claimed in any of claims 1 to 3, in which



alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, ((C_1-C_4)-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

8. A compound as claimed in any of claims 1 to 7, in which
A is chosen from -CH_2-CH_2-CH_2- and -Y-CH_2-CH_2- wherein Y is chosen from O and NH and Y is bonded to the group Het;

Het is a pyridinediyl or thiazolediyl group which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is a direct bond;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which is substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di((C_1-C_4)-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, OH, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-

alkylmercapto, NH_2, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $((C_1-C_4)$-alkyl)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

9. A compound as claimed in any of claims 1 to 7, in which
A is chosen from -CH_2-CH_2-CH_2- and -Y-CH_2-CH_2- wherein Y is chosen from O and NH and Y is bonded to the group Het;

Het is a pyridinediyl or thiazolediyl group which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;

X is a direct bond;

R^1 and R^2, together with the N-CO group which carries them, form a saturated or unsaturated, monocyclic 4-membered to 7-membered ring which, in addition to the ring nitrogen atom being part of the N-CO group, can contain one further hetero ring member chosen from NR^{12}, O and S, wherein the ring formed by R^1 and R^2 and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R^8;

R^3 is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyloxy-(C_1-C_2)-alkyl-, (C_1-C_4)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C_1-C_4)-alkylmercapto, (C_1-C_4)-alkylamino, di$((C_1-C_4)$-alkyl)amino, $CONH_2$, CN, CF_3 and (C_1-C_4)-alkyl-SO_2-;

R^5 is chosen from halogen, (C_1-C_4)-alkyl and CF_3;

R^8 is chosen from (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

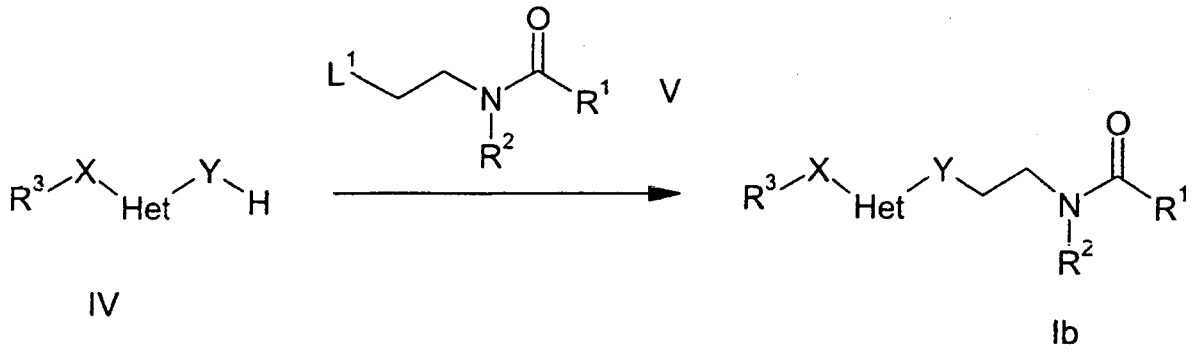
R^{12} is chosen from H and (C_1-C_4)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

10. A compound as claimed in any of claims 7 to 9, in which Het is a pyridinediyl group which can be substituted by one or more identical or different substituents R^5;
or a physiologically acceptable salt thereof.

11. A compound as claimed in any of claims 1, 2, 5 and 6, chosen from
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-1H-pyridin-2-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one,
4-(3-(6-phenylpyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidine-2,6-dione,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one,
4-(3-(6-(2-chlorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
4-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
4-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiomorpholin-3-one,
1-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)thiazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione,
3-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azetidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)piperidin-2-one,
1-(3-(6-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)azepan-2-one,
4-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)-4H-[1,4]thiazin-3-one,
3-(3-(6-(2-fluorophenyl)pyridin-3-yl)propyl)imidazolidine-2,4-dione,

1-(2-(6-(3-cyanophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(naphthalen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(naphthalen-1-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-acetylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-dichlorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-trifluoromethylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,4-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-tert-butylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-ethoxyphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2-fluoropyridin-3-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(2,5-difluorophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-dimethylaminophenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-chloropyridin-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(5-cyanothiophen-2-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(3-fluoropyridin-4-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluoro-2-methylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
1-(2-(6-(4-fluoro-3-methylphenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione, and
1-(2-(6-(pyrimidin-5-yl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
or a physiologically acceptable salt thereof.

12. A process for the preparation of a compound as claimed in any of claims 1 to 11, or a physiologically acceptable salt thereof, in which A is -Y-CH_2-CH_2- (compound of formula Ib), comprising reacting a compound of the formula IV and a compound of the formula V,



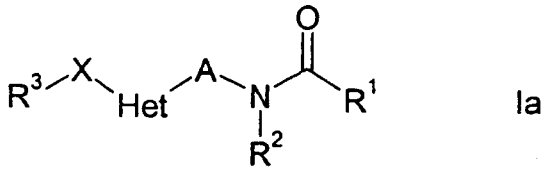
IV V Ib

wherein Het, X, Y, R^1, R^2 and R^3 are defined as in claims 1 to 11 and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups, and L^1 is a nucleophilically substitutable leaving group.

13. A compound as claimed in any of claims 1 to 11, or a physiologically acceptable salt thereof, for use as a pharmaceutical.

14. A pharmaceutical composition, comprising an effective dose of at least one compound as claimed in any of claims 1 to 11 and/or a physiologically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15. The use of a compound of the formula Ia,



Ia

in which

A is chosen from $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;

Het is 5-membered to 10-membered, monocyclic or bicyclic, aromatic group which contains one or more identical or different hetero ring members chosen from N, NR^{13},

in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the stimulation of the expression of endothelial NO synthase.

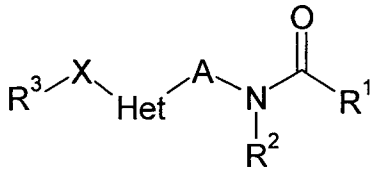
16. The use of a compound as defined in claim 15 or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of cardiovascular diseases, stable or unstable angina pectoris, coronary heart disease, coronary artery disease, Prinzmetal angina, acute coronary syndrome,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

17. The use as claimed in any of claims 15 to 16, wherein in the compound of the formula Ia or a physiologically acceptable salt thereof
A is chosen from $-CH_2-CH_2-CH_2-$ and $-Y-CH_2-CH_2-$ wherein all CH_2 groups can be substituted by one or more identical or different substituents R^4, and wherein Y is chosen from O, S and NR^{11} and Y is bonded to the group Het;
Het is chosen from pyridinediyl and thiazolediyl which can all be substituted by one or more identical or different substituents R^5;
X is a direct bond.

18. The use as claimed in any of claims 15 to 16, wherein the compound of the formula Ia is a compound of the formula I as defined in any of claims 1 to 11 or a physiologically acceptable salt thereof.

Amidas sustituidas con heteroarilo que comprenden un grupo enlazador saturado, y su uso como agentes farmacéuticos

La presente invención se refiere a N-alquilamidas de fórmula I,



I

en la que A, Het, X, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados a continuación, que modulan la transcripción de la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y que son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Específicamente, los compuestos de fórmula I regulan positivamente la expresión de la enzima NO sintasa endotelial y pueden aplicarse en situaciones en las que se desea una mayor expresión de dicha enzima o un mayor nivel de NO o la normalización de un bajo nivel de NO. La invención también se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula I, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y al uso de compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial o para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis, trombosis, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión e insuficiencia cardiaca, por ejemplo.

La NO sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (monóxido de nitrógeno, NO) por oxidación de arginina. El NO liberado por el endotelio tiene gran importancia en varios mecanismos cardiovasculares clave. Tiene un efecto vasodilatador e inhibe la agregación de las plaquetas, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células de músculo liso de la íntima.

La NO sintasa endotelial está sujeta a una regulación fisiológica y patofisiológica tanto a nivel de la transcripción como después de la transcripción. La enzima ya presente en el endotelio puede experimentar una activación dependiente de calcio e independiente de calcio por medio de la fosforilación de aminoácidos específicos,

pero también por interacciones directas con proteínas específicas. Son estimuladores de esta liberación de NO, normalmente transitoria, arginina extracelular, 17β-estrógenos y los estímulos mecánicos ejercidos sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (tensión de fricción). Esto último conduce además a la regulación de la eNOS a nivel de la transcripción. De esta manera, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349) pudieron conseguir un notable aumento de eNOS por medio de entrenamiento con ejercicio y el aumento en la tensión de fricción asociada con dicho ejercicio.

No se ha demostrado de forma inequívoca si la regulación a nivel post-transcripcional es pertinente in vivo. De esta manera, por ejemplo, la administración de una dosis elevada de arginina va seguida únicamente de una mejoría transitoria en la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con enfermedad cardiaca coronaria.

Por otra parte, el significado de la regulación positiva de la proteína eNOS se ha aceptado científicamente. De esta manera, hay descubrimientos que demuestran que las propiedades protectoras del inhibidor de la HMG-CoA reductasa simvastatina pueden atribuirse, además de a la reducción de lípidos, también en parte a un aumento de la expresión de la eNOS in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880). Además, se sabe que mutaciones puntuales individuales en la región flanqueante 5' del gen eNOS ("promotor de eNOS"), y la reducción en la velocidad de transcripción del gen de la eNOS asociado con estas mutaciones, en la población japonesa están asociadas con un aumento en el riesgo de espasmos coronarios (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864).

Por lo tanto, actualmente se supone que los mecanismos transcripcional y post-transcripcional de la regulación de eNOS están muy alterados en un gran número de trastornos, especialmente en trastornos cardiovasculares. Incluso en las primeras fases de una amplia diversidad de trastornos cardiovasculares, es posible una disfunción de este tipo en el endotelio que reviste los vasos sanguíneos que conduce a una deficiencia de NO bioactivo, que se manifiesta según progresa el trastorno en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos medibles. De esta manera, las etapas críticas de las primeras fases de una aterogénesis se aceleran

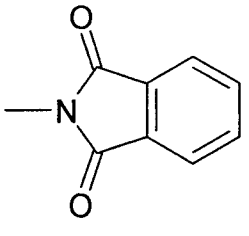
por una reducción en la liberación de NO endotelial, tal como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y deposición de monocitos en la íntima de vasos y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, que a su vez puede ocasionar, por medio de una disminución en la tensión de fricción, una reducción adicional en la liberación de NO endotelial y un deterioro adicional en la patología. Como el NO endotelial también es un vasodilatador, una reducción del mismo a menudo también produce hipertensión que, como factor de riesgo independiente, puede provocar una lesión adicional de órganos.

Por consiguiente, el objetivo de un procedimiento terapéutico para el tratamiento de estos trastornos debe interrumpir esta cadena de sucesos aumentando la expresión de NO endotelial. De hecho, los experimentos de transferencia génica que conducen in vitro a una sobreexpresión de la NO sintasa en vasos dañados previamente pueden contrarrestar los procesos descritos y, de esta manera, demuestran que este procedimiento se ha realizado correctamente (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

En la bibliografía se describen algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden producir un efecto directo sobre la transcripción y expresión de eNOS. En el caso de las estatinas, como ya se ha mencionado, ha sido posible demostrar tal aumento en la eNOS in vivo como efecto secundario. Sin embargo, en vista del intervalo conocido de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no está claro en que medida se puede hacer uso de este efecto en una dosis no problemática desde el punto de vista toxicológico. Liao et al. reivindica en los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPase y agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para aumentar la eNOS en células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, apoplejías o hipertensión pulmonar, sin embargo, sin indicar una forma específica para conseguir esto. En los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546, WO 02/064565, WO 2004/014369, WO 2004/014372 y WO 2004/014842 se han descrito ciertos derivados de amida que regulan positivamente la expresión de la NO sintasa endotelial, en particular N-cicloalquil amidas en las que el anillo cicloalquilo está condensado con un anillo de benceno o un anillo

heteroaromático. En el documento WO 2004/094425 se han descrito ciertos derivados de triaza- y tetraaza-antracenodiona que regulan positivamente la expresión de la NO sintasa endotelial. Sigue existiendo la necesidad de más compuestos que regulen positivamente la expresión de la NO sintetasa endotelial, tengan un perfil de propiedades favorable y sean útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades tales como aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o insuficiencia cardiaca, por ejemplo. Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de fórmula I son moduladores de la transcripción de la NO sintasa endotelial y en particular estimulan, o regulan positivamente, la expresión de la eNOS, y son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades tales como los trastornos cardiovasculares mencionados.

Ya se han descrito ciertos compuestos incluidos en la fórmula I. En el documento JP 2004-262890 se describen compuestos que inhiben la síntesis del ácido 20-hidroxieicosatetraenoico (= 20-HETE) a partir del ácido araquidónico y que contienen un anillo de piridina o un anillo de benceno central sustituido. El anillo central lleva un grupo heterocíclico que, en el caso de un anillo de piridina central, está presente en la posición 5, y un grupo adicional de amplia diversidad estructural que, en el caso de un anillo de piridina central, está presente en la posición 2. Dicho grupo adicional, entre otros, puede ser un grupo imidazolin-2-on-1-ilo no sustituido, que se supone que significa un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo, o un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo no sustituido, que están unidos al anillo central por medio de un grupo alquiloxi. Los compuestos de fórmula I, en la que R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene forma un grupo de fórmula

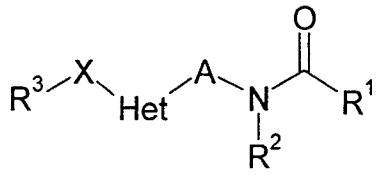


es decir compuestos en los que el grupo -N(R^2)-CO-R^1 es un grupo ftalimido, que también se denomina grupo 1,3-dioxoisoindol-2-ilo o grupo 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo o grupo 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, se describen en

varios documentos incluyendo DE 1913471, GB 1341375, US 5190589, US 5547972 y Lipinski et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2154. Estos compuestos ftalimido comúnmente son intermedios en la síntesis de los compuestos respectivos que contienen un grupo amino -NH_2 usando la reacción de Gabriel, o son formas protegidas de estos compuestos amino.

En otros documentos se describen ciertos compuestos incluidos en la fórmula I, en la que R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, no forma un anillo. Por ejemplo, en el documento US 5292732 se describen 1-(2-acilaminoetil)pirroles que son intermedios en la síntesis de pirrolopirazinas inhibidoras de monoamina oxidasa. En el documento JP 44-29656 se describen 4-(ω-acilaminoalquil)isoxazoles que presentan actividad analgésica, antitusiva, antipirética y antiinflamatoria. En el documento US 3655684 se describen 3-(2-acilaminoetil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazoles que presentan actividad anticonvulsiva. Ciertas 3-cianopiridinas que llevan un grupo oxaalquilamino, aminoalquilamino, oxaalquiloxi, aciloxialquilamino, acilaminoalquilamino o aciloxialquiloxi en la posición 2 y un grupo piridin-4-ilo o un grupo alquiloxi-fenilo sustituido en la posición 5 y que presentan actividad cardiotónica, incluyendo los compuestos específicos de fórmula I en la que A es el grupo NH-CH_2-CH_2 cuyo átomo de nitrógeno está unido al grupo Het, Het es un grupo piridinilo cuya posición 2 lleva el grupo A y que está sustituido con ciano en la posición 3, X es un enlace directo, R^3 es piridin-4-ilo que está unido a la posición 5 del grupo piridinilo que representa Het, R^2 es hidrógeno y R^1 es metilo, etilo o piridin-3-ilo, se describen en Hagen et al., Pharmazie 45 (1990) 343 y en el documento EP 200024. Aún no se ha descrito un efecto estimulador de estos compuestos conocidos de fórmula I sobre la transcripción o la expresión de eNOS y su uso en el tratamiento de enfermedades que basado en este efecto.

Un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I,



I

en la que

A se elige entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$, donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O y NH;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-

C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y (alquil (C_1-C_4))-CO-;

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_4))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

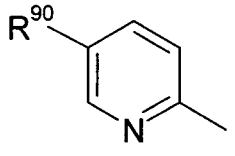
R^{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{13} son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0, 1 ó 2, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

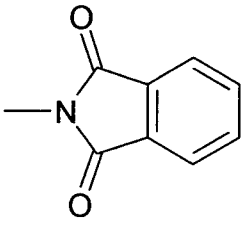
en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el grupo $-N(R^2)-CO-R^1$ no puede ser un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo sin sustituir o un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo sin sustituir si simultáneamente el grupo R^3-X-Het- es un grupo de fórmula



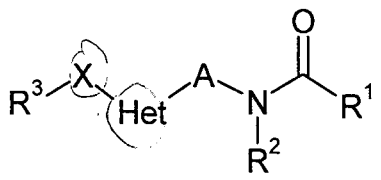
en la que el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte de la posición 2 del anillo piridina, y donde R^{90} se elige entre imidazol-1-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, pirazin-2-ilo y pirazol-3-ilo pudiendo estar todos sustituidos con alquilo (C_1-C_4), y que pueden estar sustituidos en el anillo piridina con hasta cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y halógeno;

y con la condición de que el grupo $-N(R^2)-CO-R^1$ no puede ser un grupo 1,3-dioxoisoindol-2-ilo de fórmula



en la que el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte del átomo de nitrógeno.

Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula Ia



Ia

en la que

A se elige entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^4, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O, S, NH y N(alquilo (C_1-C_4)), o X está ausente y en este caso el grupo fenilo, naftalenilo o heteroarilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het;

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_3-C_{10}), alquinilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, naftalenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde los grupos alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquenilo (C_3-C_{10}) y alquinilo (C_3-C_{10}) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y los grupos C_nH_{2n} pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), y todos los grupos fenilo, naftalenilo y heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,

o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, pueden contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones

adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, (alquil (C_1-C_6))-SO_2NH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2-, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_6), flúor y oxo;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), fenil-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_3)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2-, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^6 se elige entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_6), alquilmercapto (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN y CF_3;

R^7 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2-, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_6))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO- y heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_6))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_6))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{13} son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0, 1, 2 ó 3, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de NO sintasa endotelial y para el tratamiento de una enfermedad en la que se desea dicha estimulación, o un aumento en el nivel de NO, por ejemplo un trastorno cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o insuficiencia cardiaca o cualquier enfermedad mencionada anteriormente o a continuación en este documento.

Si en los compuestos de fórmulas I y la cualquiera de los grupos, sustituyentes, miembros hetero del anillo, números u otras características tales como, por ejemplo, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{12}, R^{13}, grupos alquilo, el número n, etc. puede aparecer varias veces, todas ellas tienen independientemente entre sí cualquiera de los significados indicados y en cada caso pueden ser iguales o diferentes entre sí. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser lineales, es decir, de cadena lineal, o ramificados. Esto también se aplica cuando forman parte de otros grupos, por ejemplo, grupos alquiloxi (= grupos alcoxi, es decir grupos alquil-O-), grupos alquiloxicarbonilo o grupos alquil-amino sustituidos, o cuando están sustituidos. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes que pueden localizarse en cualquier posición deseada. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, los isómeros n de estos grupos, isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo o 3,3-dimetilbutilo. Los grupos alquenilo y grupos alquinilo preferiblemente contienen un doble enlace o triple enlace, respectivamente, que puede estar presente en cualquier posición deseada del grupo. Los ejemplos de grupos alquenilo y alquinilo son prop-1-enilo, prop-2-enilo (= alilo), but-2-enilo, 2-metilprop-2-enilo, 3-metilbut-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, 4-metilhex-4-enilo,

dec-3-enilo, dec-9-enilo, prop-2-inilo (= propargilo), but-2-inilo, but-3-inilo, hex-4-inilo o hex-5-inilo.

Siempre que puedan aplicarse, las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican de manera correspondiente a grupos alquilo divalentes, es decir, a grupos alcanodiilo y grupos alquileno, tales como el grupo metileno $-CH_2-$ y los grupos polimetileno $-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-CH_2-$ que aparecen en el grupo A y en grupos alquilendioxi divalentes tales como $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, y los grupos C_nH_{2n}, que también pueden ser lineales o ramificados y/o pueden estar sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes que pueden localizarse en cualquier posición deseada. Por supuesto, el número de sustituyentes en general no puede superar al número de átomos de hidrógeno en el sistema parental sin sustituir que pueden reemplazarse con un sustituyente, y pueden ser, por ejemplo, uno o dos en el caso de un grupo CH_2. Son ejemplos del grupo C_nH_{2n}, en el que el número n es 1, 2 ó 3, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$. Si el número n en el grupo C_nH_{2n} es 0 (= cero), los dos grupos que se unen al grupo C_nH_{2n} se conectan directamente entre sí mediante un enlace sencillo. De igual forma, si el grupo X es un enlace directo, los grupos R^3 y Het se conectan directamente entre sí mediante un enlace sencillo.

Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes que pueden localizarse en cualquier posición deseada. En general, además de cualquier otro sustituyente especificado, todos los grupos cicloalquilo pueden tener uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo sustituyentes metilo, que pueden localizarse en cualquier posición deseada. Son ejemplos de grupos alquil-cicloalquilo sustituido 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo.

Si un grupo tal como fenilo, naftalenilo y heteroarilo, que puede estar sin sustituir o sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes, en general puede tener uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo. Los

sustituyentes pueden localizarse en cualquier posición deseada. Los grupos heteroarilo sustituidos pueden estar sustituidos en los átomos de carbono del anillo y/o en cualquier átomo de nitrógeno adecuado, es decir átomos de nitrógeno del anillo que en el sistema de anillos parental tienen un átomo de hidrógeno, donde los sustituyentes preferidos de cada uno de los átomos de nitrógeno del anillo sustituido son grupos alquilo, por ejemplo grupos alquilo (C_1-C_4), a menos que se indique otra cosa. Los átomos de nitrógeno del anillo adecuados, tales como los átomos de nitrógeno del anillo de un anillo piridina o de un anillo quinolina, también pueden estar presentes en forma de N-óxidos o en forma de sales cuaternarias, preferiblemente teniendo estas últimas un contra-anión que se deriva de un ácido fisiológicamente aceptable. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Un grupo naftalenilo (= naftilo) puede ser naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo. En los grupos naftalen-1-ilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en los grupos naftalen-2-ilo monosustituidos el sustituyente puede localizarse en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En los grupos naftalenilo disustituidos los sustituyentes pueden aparecer igualmente en cualquier posición deseada del anillo mediante el cual se une el grupo naftalenilo, y/o en el otro anillo.

Los grupos heteroarilo son preferiblemente grupos heterocíclicos, aromáticos, monocíclicos, de 5 miembros o de 6 miembros o grupos heterocíclicos, aromáticos, bicíclicos, de 9 miembros o de 10 miembros, donde los grupos bicíclicos contienen un anillo de 6 miembros condensado con un anillo de 5 miembros o dos anillos condensados de 6 miembros. En los grupos heteroarilo bicíclicos, uno o ambos anillos pueden ser aromáticos y uno o ambos anillos pueden contener miembros hetero en el anillo. Preferiblemente, los grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos contienen uno, dos o tres, por ejemplo uno o dos, miembros hetero en el anillo iguales o diferentes. Los miembros hetero del anillo o heteroátomos del anillo en los grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos se eligen generalmente entre N, O y S donde N incluye átomos de nitrógeno del anillo que tienen un átomo

de hidrógeno o cualquier sustituyente como es el caso de heterociclos aromáticos de 5 miembros, tales como pirrol, pirazol o imidazol, por ejemplo. Los miembros hetero del anillo de los grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos pueden localizarse en cualquier posición deseada siempre que el sistema heterocíclico resultante se conozca en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo en un fármaco. Por ejemplo, en general dos átomos de la serie O y S no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. Son ejemplos de heterociclos parentales de grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol (= 1,3-oxazol), isoxazol (= 1,2-oxazol), tiazol (= 1,3-tiazol), isotiazol (= 1,2-tiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, 1,3-benzodioxol (= 1,2-metilendioxibenceno), 1,3-benzoxazol, 1,3-benzotiazol, benzoimidazol, cromano, isocromano, 1,4-benzodioxano (= 1,2-etilendioxibenceno), quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, acridina o pteridina. Los grupos heteroarilo, incluyendo grupos heteroarilo que representan R^3, y otros grupos heterocíclicos pueden unirse mediante cualquier átomo de carbono del anillo adecuado y, en el caso de heterociclos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno del anillo. Preferiblemente, se unen mediante un átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, un grupo tiofenilo (= tienilo) puede ser tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo, piridinilo (= piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, imidazolilo puede ser, por ejemplo, 1H-imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 1H-imidazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo) puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo. En el grupo piridin-2-ilo sin sustituir el sustituyente puede localizarse en la posición 3, en la posición 4, en la posición 5 o en la posición 6, en el grupo piridin-3-ilo monosustituido el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 4, en la posición 5 o en la posición 6, en el grupo piridin-4-ilo monosustituido el sustituyente puede localizarse en la posición 2 o en la posición 3.

Siempre que puedan aplicarse, las explicaciones anteriores con respecto a grupos heteroarilo se aplican de manera correspondiente a grupos heteroarilo divalentes, es decir, grupos heteroarileno, tales como el grupo Het en las fórmulas I y Ia. En general, un grupo heteroarilo divalente puede unirse a los grupos adyacentes mediante dos átomos adecuados cualesquiera en el anillo incluyendo átomos de

carbono del anillo y/o, en el caso de heterociclos de nitrógeno, átomos de nitrógeno del anillo. Preferiblemente, se unen mediante dos átomos de carbono del anillo cualesquiera, en particular en el caso del grupo Het. En el caso de un grupo heteroarilo bicíclico y divalente, las posiciones mediante las cuales se une a los grupos adyacentes pueden localizarse en el mismo anillo o en anillos diferentes. En el caso de un grupo divalente derivado de un grupo furano o tiofeno, por ejemplo, los grupos adyacentes pueden unirse en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5 o en la posición 3,4. Un grupo divalente derivado de 1,3-tiazol puede ser 1,3-tiazol-2,4-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo o 1,3-tiazol-4,5-diilo. Un grupo divalente derivado de piridina puede ser piridina-2,3-diilo, piridina-2,4-diilo, piridina-2,5-diilo, piridina-2,6-diilo, piridina-3,4-diilo o piridina-3,5-diilo. En el caso de un grupo divalente asimétrico la presente invención incluye todos los isómeros posicionales, es decir, en el caso de un grupo piridina-2,5-diilo, por ejemplo, incluye el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en la posición 2 y el otro grupo adyacente está presente en la posición 5 así como el compuesto en el que un grupo adyacente está presente en la posición 5 y el otro grupo adyacente está presente en la posición 2. Dependiendo del orden de clasificación de los grupos adyacentes en la nomenclatura del compuesto, en el nombre de un compuesto los números de las localizaciones de los grupos adyacentes puede diferir de los indicados anteriormente y, por ejemplo, un grupo piridina-2,5-diilo puede designarse como un grupo piridina-3,6-diilo.

Siempre que puedan aplicarse, las explicaciones anteriores también se aplican de manera correspondiente al heterociclo aromático que se forma por fusión del grupo R^3 con el grupo Het en el caso de que el grupo X esté ausente. En los compuestos respectivos de fórmula Ia, el grupo heteroaromático policíclico resultante, que representa el resto R^3-X-Het- en la fórmula Ia en la que dicho resto también puede designarse como resto R^3-X'-Het- para distinguirlo del resto R^3-X-Het- en los compuestos de fórmula I, es un sistema de anillos bicíclico, tricíclico o tetracíclico, preferiblemente un sistema de anillos bicíclico o tricíclico, más preferiblemente un sistema de anillos bicíclico, y contiene uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S. Un grupo fenilo, naftalenilo o heteroarilo que representa R^3 puede estar condensado con, o condensado al grupo Het mediante cualquier enlace adecuado de R^3 y cualquier enlace adecuado del grupo Het, con la condición de que el grupo

heteroaromático policíclico resultante se considere en la técnica estable y adecuado como un subgrupo en un fármaco y que en el grupo resultante al menos el anillo unido al grupo A pueda ser un anillo aromático, es decir, que contenga seis electrones pi conjugados en el caso de un anillo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros. Por ejemplo, si el grupo Het en un compuesto de fórmula Ia es un anillo de piridina, X está ausente y R^3 es fenilo, el último anillo carbocíclico puede estar condensado con el enlace entre las posiciones 2 y 3 o con el enlace entre las posiciones 3 y 4 del anillo de piridina, y el grupo heteroaromático policíclico resultante que representa el resto R^3-X-Het- es un grupo quinolinilo o isoquinolinilo. Si un grupo naftalenilo que representa R^3 está condensado a un anillo piridina que representa Het, el grupo heteroaromático policíclico resultante que representa el resto R^3-X-Het- es un grupo aza-antracenilo o aza-fenantrenilo. El grupo heteroaromático policíclico que está presente en el caso en el que X está ausente, puede unirse al grupo A mediante cualquier átomo del anillo adecuado, preferiblemente un átomo de carbono del anillo, en un anillo aromático procedente del grupo Het, y puede estar sustituido con los sustituyentes que se han indicado anteriormente para los grupos R^3 y Het individuales.

El anillo heterocíclico que puede formarse con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO representado en las fórmulas I y Ia que tiene R^1 y R^2, siendo dicho anillo un anillo lactama, puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros, y puede estar saturado, es decir no contener ningún doble enlace dentro del anillo, o insaturado, incluyendo parcialmente insaturado y aromático, en particular parcialmente insaturado, y contener, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro doble enlaces dentro del anillo, con la condición de que el sistema de anillos respectivo se considere en la técnica estable y adecuado como un subgrupo en un fármaco. Son ejemplos de restos de anillos heterocíclicos formados con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO, donde dichos residuos se unen al grupo A mediante el átomo de nitrógeno de dicho grupo N-CO representado en las fórmulas I y Ia, 2-oxo-azetidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2-oxo-azepan-1-ilo, 2-oxo-azocan-1-ilo, 2-oxo-azecan-1-ilo, 2-oxo-octahidrociclopenta[b]pirrol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 2-oxo-octahidro-1H-indol-1-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, 1-oxo-octahidro-1H-isoindol-2-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-1-ilo,

2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 2-oxo-decahidroquinolin-1-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-ilo, 3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1-oxo-decahidroisoquinolin-2-ilo, 3-oxo-decahidroisoquinolin-2-ilo, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-5-ilo, 6-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-5-ilo, 3-oxo-pirazolidin-2-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 5-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo, 6-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-[1,3]diazepan-1-ilo, 7-oxo-[1,3]diazepan-1-ilo, 2-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo, 7-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazepan-3-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 3-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilo, 5-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilo, 2-oxo-tiazolidin-3-ilo, 2-oxo-[1,3]tiazinan-3-ilo, 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazin-4-ilo, 2-oxo-[1,3]tiazepan-3-ilo, 3-oxo-[1,4]tiazepan-4-ilo, 5-oxo-[1,4]tiazepan-4-ilo. Como se aplica en general al anillo que puede formarse con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO, todos los ejemplos indicados de grupos heterocíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos como se ha indicado anteriormente, por ejemplo con R^8. Por ejemplo, pueden estar sustituidos en uno o más, por ejemplo uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno, átomos de carbono del anillo con grupos oxo adicionales además del grupo oxo mencionado en los nombres indicados, y/o con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente uno o dos, grupos alquilo iguales o diferentes tales como grupos metilo, y/o en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con un grupo alquilo (C_1-C_4) o un grupo alquil (C_1-C_4)-CO- tal como metilo o acetilo donde dicho grupo representa R^{12}. Los ejemplos de grupos indicados anteriormente que están sustituidos con un grupo oxo adicional incluyen 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-hexahidropirimidin-1-ilo, 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo (= 1,3-dioxo-isoindol-2-ilo) y 2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilo. Además, como se aplica en general al anillo que puede formarse con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO, los átomos de azufre del anillo de los grupos heterocíclicos indicados pueden tener uno o dos grupos oxo, es decir átomos de oxígeno doblemente enlazados, y de esta manera convertirse en grupos SO SO_2, es decir en grupos sulfóxido o sulfona o S-óxidos o S,S-dióxidos. Por ejemplo, el átomo de azufre de un grupo 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo puede tener uno o dos grupos oxo, y además del grupo 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo también pueden estar presentes los grupos 1,3-dioxo-tiomorfolin-4-ilo y 1,1,3-trioxo-tiomorfolin-4-ilo en un compuesto de la invención.

El término halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor o cloro.

Un grupo oxo, cuando se une a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre un átomo de carbono del sistema parental. De esta manera, si un grupo CH_2 está sustituido con oxo, es decir con un átomo de oxígeno doblemente enlazado, éste se convierte en un grupo CO. Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer en forma de un sustituyente sobre un átomo de carbono en un anillo aromático.

La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmulas I y Ia y sus sales. Con respecto a cada centro quiral, independientemente de cualquier otro centro quiral, los compuestos de fórmulas I y Ia pueden estar presentes en configuración S o sustancialmente en configuración S, o en configuración R o sustancialmente en configuración R, o en forma de una mezcla del isómero S y del isómero R en cualquier relación. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier relación. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la invención que pueden existir en forma de enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, en forma de antípodas levorrotatorias y dextrorrotatorias, y en forma de mezclas de dos enantiómeros en todas las relaciones incluyendo racematos. En el caso de una isomería E/Z, o isomería cis/trans, por ejemplo sobre dobles enlaces o anillos, la invención incluye la forma E y la forma Z, o la forma cis y la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las relaciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, por ejemplo, por separación de una mezcla de isómeros por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes en la síntesis, o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede llevarse a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o Ia o en la etapa de un material de partida o un intermedio durante la síntesis. La presente invención también

incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmulas I y Ia y sus sales.

En el caso en el que los compuestos de fórmulas I y Ia contienen uno o más grupos ácidos y/o básicos, es decir grupos formadores de sal, la invención también comprende las sales fisiológica o toxicológicamente aceptables correspondientes, es decir, sales no tóxicas, en particular sus sales farmacéuticamente aceptables. De esta manera, los compuestos de fórmulas I y Ia que contienen un grupo ácido pueden estar presentes sobre dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o en forma de sales de amonio. Los ejemplos más específicos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de amonio cuaternario tales como sales de tetraalquilamonio, o sales de adición de ácidos con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmulas I y Ia que contienen un grupo básico, es decir un grupo que puede estar protonados, pueden estar presentes sobre dichos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido sulfámico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por el especialista en la técnica. Si los compuestos de fórmulas I y Ia contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas anteriormente, sales internas o betaínas o zwiteriones. Las sales de los compuestos de fórmulas I y Ia pueden obtenerse por métodos convencionales que se conocen por el especialista en la técnica, por ejemplo, poniendo en contacto el compuesto de fórmula I o Ia con un ácido o base orgánica o inorgánica en un disolvente o diluyente, o por intercambio aniónico de otra sal. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula I que, debido a la baja compatibilidad fisiológica, no son

directamente adecuadas para el uso en composiciones farmacéuticas pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales fisiológicamente aceptables.

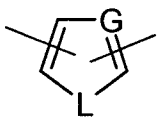
La presente invención también incluye todos los solvatos de compuestos de fórmulas I y Ia, por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de fórmulas I y Ia, y también profármacos y derivados de los compuestos de fórmulas I y Ia que pueden no mostrar necesariamente actividad farmacológica in vitro pero que in vivo se convierten en compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo ésteres o amidas de grupos ácido carboxílico.

El grupo A en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige preferiblemente entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het, y donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituido con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes. En una realización de la presente invención, los grupos CH_2 del grupo A en los compuestos de fórmulas I y Ia no están sustituidos con sustituyentes R^4. Si los grupos CH_2 del grupo A no están sustituidos, el grupo divalente -A- de fórmulas I y Ia puede reemplazarse con el grupo $-Y'-CH_2-CH_2-$ donde Y' se une al grupo Het en las fórmulas I y Ia, e Y' se elige entre un enlace directo, CH_2, O, S y NR^{11}. Particular y preferiblemente, el grupo A de los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-NH-CH_2-CH_2-$ y $-O-CH_2-CH_2-$, más particular y preferiblemente entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-O-CH_2-CH_2-$, donde el átomo de nitrógeno y el átomo de oxígeno se unen al grupo Het. En una realización de la presente invención, el grupo A es el grupo $-O-CH_2-CH_2-$ donde el átomo de oxígeno se une al grupo Het. El grupo Y se elige preferiblemente entre O y NR^{11} y más preferiblemente es O.

En los compuestos de fórmula Ia el grupo divalente Het se define preferiblemente como en los compuestos de fórmula I. Más generalmente, una realización de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, que se define como se ha indicado anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de NO sintasa endotelial y para el tratamiento

de una enfermedad en la que se desea dicha estimulación, o un aumento en el nivel de NO, por ejemplo un trastorno cardiovascular tal como aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o insuficiencia cardiaca o cualquier otra enfermedad mencionada anteriormente o a continuación en este documento.

Más preferiblemente, el grupo divalente Het en los compuestos de fórmulas I y Ia es un grupo aromático divalente de fórmula II



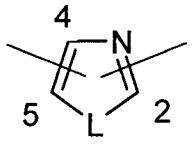
II

en la que G se elige entre N y CH y L se elige entre S, O, NR^{13}, CH=CH, CH=N y N=CH, y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes, es decir donde uno o más átomos de carbono del anillo puede tener un sustituyente R^5 en lugar de los átomos de hidrógeno que están presentes sobre los átomos de carbono representados en la fórmula II o que se especifican en la definición de los grupos G y L, con la condición de que el sistema de anillos representado en la fórmula II comprenda al menos un miembro hetero del anillo, es decir un grupo NR^{13} o un átomo de N, S u O, como miembro del anillo. R^5 y R^{13} en el sistema de anillos de fórmula II se definen como se ha indicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas I y Ia. Particular y preferiblemente, el grupo Het en los compuestos de fórmulas I y Ia y el grupo de fórmula II se elige entre los grupos heteroarileno piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo, es decir los residuos divalentes de piridina, tiazol, oxazol, imidazol y tiofeno, pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo, que representa el átomo de nitrógeno en el grupo NR^{13} en la definición del grupo L, tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). Más particular y preferiblemente, el grupo Het en los compuestos de fórmulas I y Ia y el grupo de fórmula II se elige entre los grupos heteroarileno piridindiilo, tiazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo, especial y preferiblemente entre piridindiilo y tiazoldiilo, pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo, que representa el átomo de nitrógeno en el grupo NR^{13} en la definición del grupo L, tiene un grupo

elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización de la invención, el grupo Het en los compuestos de fórmulas I y Ia y el grupo de fórmula II es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes.

En una realización de la presente invención, los grupos que representa el grupo Het en los compuestos de fórmulas I y Ia, incluyendo el grupo de fórmula II en la que los enlaces mediante los cuales se conecta a dos grupos adyacentes R^3-X y A se representan con las líneas de intersección de los lados del anillo, se unen a los grupos adyacentes R^3-X y A mediante dos átomos de carbono cualesquiera. Preferiblemente, un grupo piridindiilo que representa Het o el grupo de fórmula II se une a los grupos adyacentes mediante las posiciones 3 y 6 del anillo piridina, donde dichas posiciones también pueden numerarse como posiciones 5 y 2, respectivamente, dependiendo del orden de clasificación de los grupos unidos al anillo piridina, donde cada uno de los grupos R^3-X y A puede estar presentes en cada una de las posiciones. Es decir, en dicho grupo piridindiilo, que se une mediante las posiciones 3 y 6, el grupo R^3-X puede estar presente en la posición 3 y el grupo A en la posición 6, así como el grupo R^3-X puede estar presente en la posición 6 y el grupo A en la posición 3, y preferiblemente el grupo R^3-X está presente en la posición 6 y el grupo A en la posición 3.

Preferiblemente, un grupo de fórmula IIa,

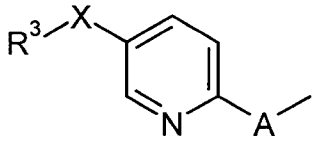


IIa

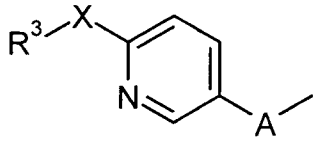
que representa Het o el grupo de fórmula II y donde L es O, S o NR^{13}, es decir que es un grupo oxazoldiilo, tiazoldiilo o imidazoldiilo, se une a los grupos adyacentes mediante las posiciones 2 y 5 o mediante las posiciones 2 y 4, particular y preferiblemente mediante las posiciones 2 y 4, donde cada uno de los grupos R^3-X y A puede estar presente en cada una de las posiciones y preferiblemente el grupo R^3-X está presente en la posición 4 y el grupo A en la posición 2.

Preferiblemente, un grupo tiofenodiilo que representa Het o el grupo de fórmula II se une a los grupos adyacentes mediante las posiciones 2 y 5 o mediante las posiciones 2 y 4, donde estas últimas posiciones también pueden numerarse como posiciones 5 y 3, particular y preferiblemente mediante las posiciones 2 y 4, donde cada uno de los grupos R^3-X y A puede estar presente en cada una de las posiciones y preferiblemente el grupo R^3-X está presente en la posición 4 y el grupo A en la posición 2.

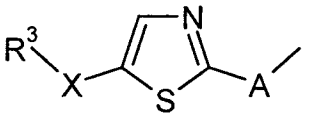
De esta manera, los grupos Het preferidos o los grupos de fórmula II incluyen los grupos heteroaromáticos divalentes representados en las siguientes fórmulas IIIa a IIIg que representan las realizaciones preferidas del resto estructural R^3-X-Het-A- en los compuestos de fórmulas I y Ia, y donde el grupo heteroaromático puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes.



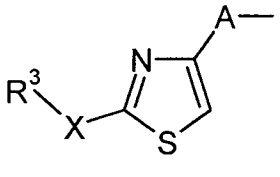
IIIa



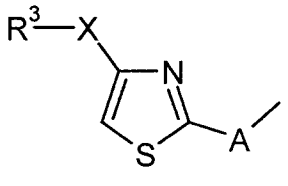
IIIb



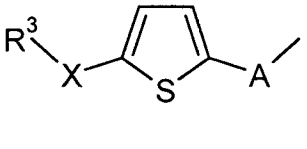
IIIc



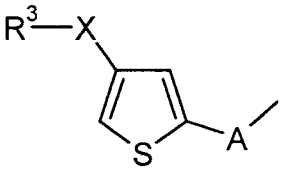
IIId



IIIe



IIIf



IIIg

Los grupos Het particularmente preferidos o grupos de fórmula II incluyen los grupos heteroaromáticos divalentes representados en las fórmulas IIIb, IIIe y IIIg, especialmente el grupo representado en la fórmula IIIb, que representa las realizaciones particular y especialmente preferidas del resto estructural R^3-X-Het-A- en los compuestos de fórmulas I y Ia.

En los compuestos de fórmula Ia, el grupo X se elige preferiblemente entre un enlace directo, CH_2, O y NH, o X está ausente y en este último caso el grupo fenilo

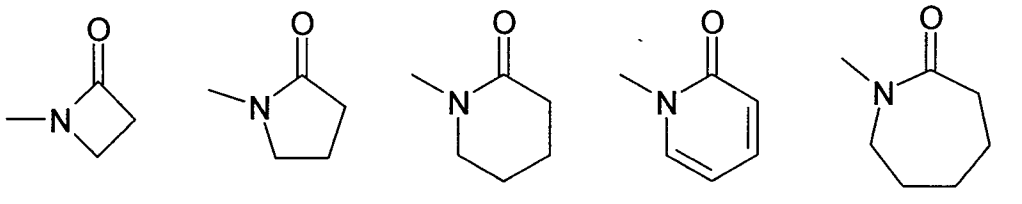
o heteroarilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het. Particular y preferiblemente, el grupo X en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre un enlace directo y O, o en los compuestos de fórmula Ia el grupo X está ausente, y más particular y preferiblemente, el grupo X en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre un enlace directo y O. En una realización de la presente invención, el grupo X en los compuestos de fórmulas I y Ia es un enlace directo. En otra realización de la presente invención, el grupo X en los compuestos de fórmula Ia está ausente y en esta realización el grupo fenilo, naftalenilo o heteroarilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het. En una realización más de la presente invención, el grupo X en los compuestos de fórmula Ia no puede estar ausente, es decir en esta realización el grupo X en los compuestos de fórmula Ia se elige entre un enlace directo, CH_2, O, S, NH y N(alquilo (C_1-C_4)). En todos los casos en los que X está ausente, el grupo fenilo, naftalenilo o heteroarilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het o sistema de anillos representado en la fórmula II que contiene los grupos G y L. En el caso en el que X esté ausente, en una realización particularmente preferida de la presente invención, el resto estructural R^3-X-Het- en los compuestos de fórmulas I y Ia es un grupo heteroarilo bicíclico que comprende un anillo heteroaromático de 5 miembros o de 6 miembros que representa el grupo Het y al que se une el grupo A, y un anillo de benceno que está condensado a dicho sistema de anillos heteroaromáticos y que representa el grupo R^3, donde el anillo heteroaromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y el anillo de benceno puede estar sustituido como se ha indicado anteriormente con respecto a R^3. En el caso en el que X esté ausente, dicho resto estructural R^3-X-Het- se elige más particular y preferiblemente entre quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo y benzotienilo, especial y preferiblemente entre quinolinilo, benzoimidazolilo y benzotiazolilo, donde todos se unen al grupo A mediante el anillo heterocíclico y pueden estar sustituidos como se ha indicado.

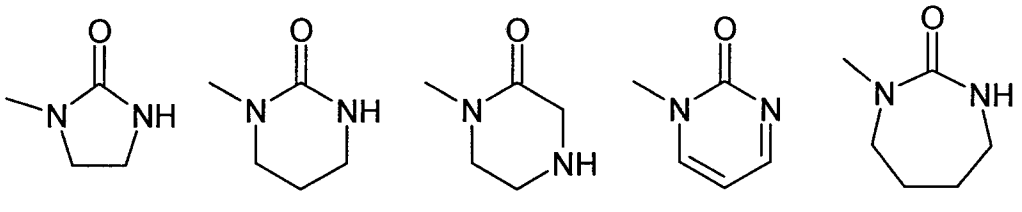
Si el anillo que puede formarse con los grupos R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene es un sistema de anillos monocíclicos, en una realización de la invención está saturado o parcialmente saturado. Más específicamente, en una realización está saturado o contiene uno o dos dobles enlaces dentro del anillo, y en otra realización está saturado o contiene un doble enlace dentro del anillo, y en una

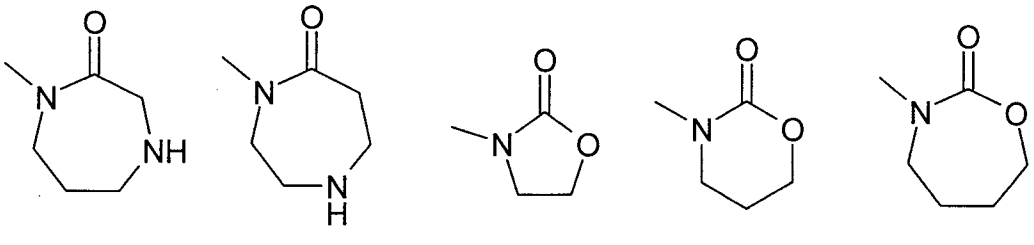
realización adicional está saturado. Si dicho anillo es un sistema de anillos bicíclicos, en una realización el anillo específico del sistema de anillos bicíclicos al que se une el grupo A está saturado o está parcialmente insaturado, y en una realización más específica este anillo contiene uno o dos dobles enlaces dentro del anillo donde un doble enlace puede ser común a ambos anillos, y el segundo anillo del sistema de anillos bicíclicos es un anillo saturado o aromático, en particular un anillo aromático tal como un anillo de benceno. Preferiblemente, un anillo monocíclico formado por los grupos R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene, contiene 4, 5, 6 ó 7 miembros en el anillo y un sistema de anillos bicíclicos contiene 9 ó 10 miembros por anillo. El anillo que puede formarse con los grupos R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO es preferiblemente un sistema de anillos monocíclicos. En una realización de la presente invención, el anillo que puede formarse con los grupos R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene puede contener, además del átomo de nitrógeno del anillo que forma parte del grupo N-CO, un miembro hetero adicional en el anillo, es decir un heteroátomo o grupo heteroátomo adicional en el anillo, que se elige entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 y preferiblemente se elige entre NR^{12}, S, SO y SO_2 y más preferiblemente se elige entre NR^{12} y S. Si el heterociclo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene está sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes, preferiblemente está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, más preferiblemente con uno, dos, tres o cuatro, particular y preferiblemente con uno, dos o tres, más particular y preferiblemente con uno o dos sustituyentes R^8 iguales o diferentes sobre los átomos de carbono del anillo, además del grupo oxo representado en las fórmulas I y Ia y a grupos oxo sobre los átomos de azufre del anillo y/o grupos R^{12} sobre los átomos de nitrógeno del anillo que pueden estar presentes.

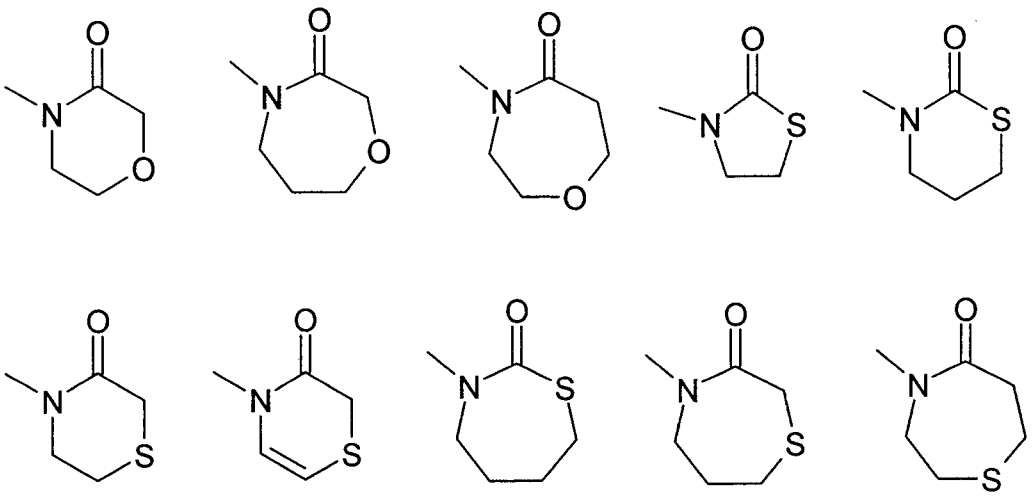
Si R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO representado en las fórmulas I y Ia que los tiene, forman un anillo, en una realización de la invención forman un anillo saturado o insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, por ejemplo un anillo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro del grupo hetero adicional en el anillo, elegido entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes. Otros miembros hetero del anillo que están presentes en un anillo formado por R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los

tiene se eligen preferiblemente entre NR^{12}, O y S, más preferiblemente entre NR^{12} y S. El grupo $-N(R^2)-CO-R^1$ de las fórmulas I y Ia que da como resultado si R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene forman un anillo, se elige más preferiblemente entre 2-oxo-azetidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2-oxo-azepan-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2-oxo-[1,3]diazepan-1-ilo, 2-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo, 7-oxo-[1,4]diazepan-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazinan-3-ilo, 2-oxo-[1,3]oxazepan-3-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 3-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilo, 5-oxo-[1,4]oxazepan-4-ilo, 2-oxo-tiazolidin-3-ilo, 2-oxo-[1,3]tiazinan-3-ilo, 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazin-4-ilo, 2-oxo-[1,3]tiazepan-3-ilo, 3-oxo-[1,4]tiazepan-4-ilo y 5-oxo-[1,4]tiazepan-4-ilo, es decir entre los grupos representados en las siguientes fórmulas

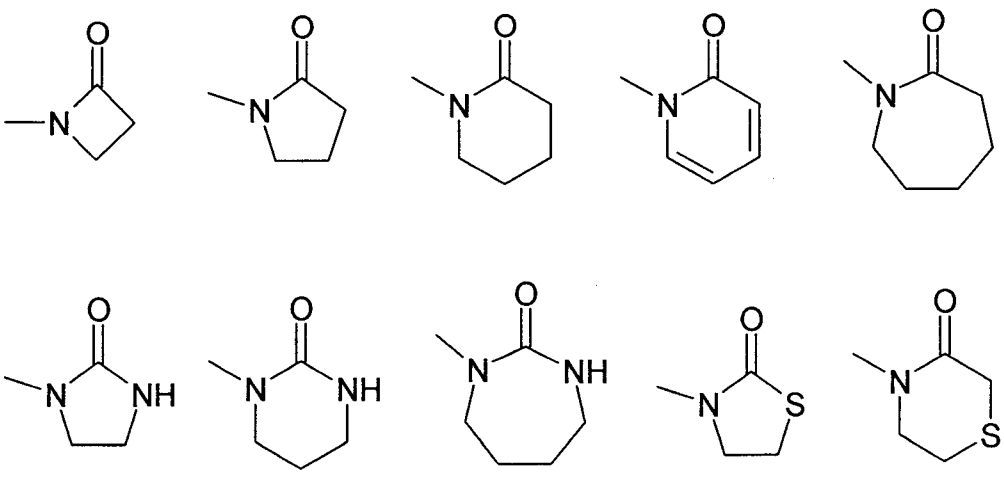


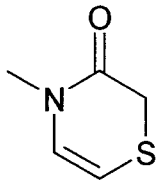




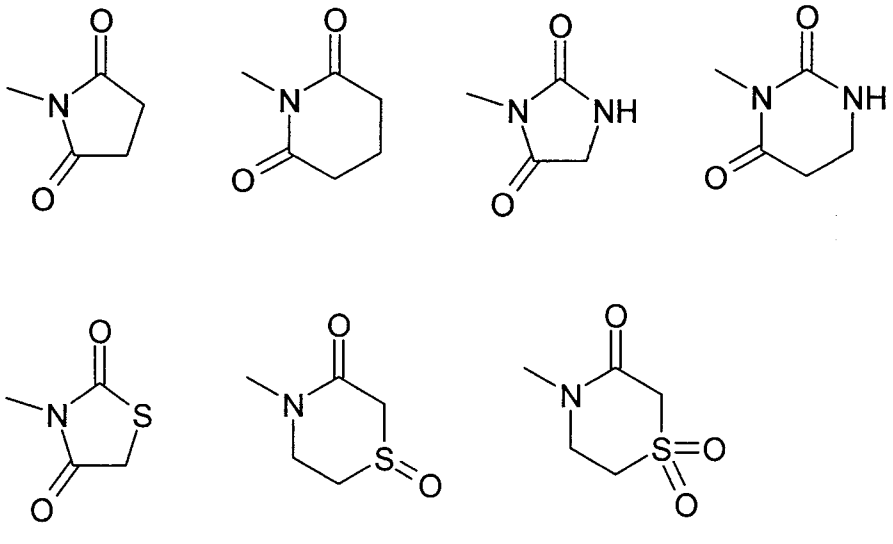


donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa con una línea que parte de un átomo de nitrógeno del anillo, y que en parte puede denominarse también de forma diferente con respecto a la indicación de la saturación, por ejemplo como 3-oxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-il en el caso del grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazin-4-ilo. Particular y preferiblemente, el grupo que da como resultado si R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene forman un anillo, se elige entre 2-oxo-azetidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2-oxo-azepan-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo, 2-oxo-[1,3]diazepan-1-ilo, 2-oxo-tiazolidin-3-ilo, 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazin-4-ilo, es decir entre los grupos representados en las siguientes fórmulas.





Todos los anillos especificados formados con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene pueden estar sustituidos en los átomos de carbono con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes, y/o pueden tener en un átomo de nitrógeno del anillo que no se une al grupo A un grupo R^{12}, y/o pueden tener en un átomo de azufre del anillo uno o dos grupos oxo, para dar un grupo sustituido como se ha indicado anteriormente. Como ejemplos de dichos grupos que están sustituidos con un grupo oxo sobre un átomo de carbono o con uno o dos grupos oxo sobre un átomo de azufre, y que pueden representar el grupo -N(R^2)-CO-R^1 en las fórmulas I y Ia y donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa con una línea que parte de un átomo de nitrógeno del anillo, pueden mencionarse los grupos 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2,6-dioxo-hexahidropirimidin-1-ilo, 2,4-dioxo-tiazolidin-3-ilo, 1,3-dioxo-tiomorfolin-4-ilo y 1,1,3-trioxo-tiomorfolin-4-ilo, es decir los grupos de las siguientes fórmulas,



pudiendo estar todos sustituidos adicionalmente sobre átomos de carbono con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes y/o pueden tener sobre un átomo de nitrógeno del anillo que no se une al grupo A un grupo R^{12}, y que, igual que todos

los grupos adecuados de los compuestos de fórmulas I y Ia, pueden estar presentes en formas tautoméricas, por ejemplo en forma de un grupo 2,5-dihidroxipirrol-1-ilo en el caso del grupo 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, en forma de un grupo 2,5-dihidroxiimidazol-1-ilo en el caso del grupo 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, o en forma de un grupo 5-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-ilo en el caso del grupo 1,1,3-trioxo-tiomorfolin-4-ilo.

Si R^1 y R^2 no forman un anillo junto con el grupo N-CO que los tiene, preferiblemente se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, más preferiblemente entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7)-, fenilo, fenil-CH_2-, heteroarilo y heteroaril-CH_2-, particular y preferiblemente entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7)-, fenilo- y heteroarilo-, y en cada caso R^2 puede ser además hidrógeno, donde tanto los grupos alquilo (C_1-C_4) como cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y tanto los grupos fenilo como heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes. Si R^1 y R^2 no forman un anillo junto con el grupo N-CO que los tiene, en una realización de la presente invención R^2 es hidrógeno y R^1 se define como se ha indicado. Si R^2 es un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, preferiblemente el átomo de nitrógeno que tiene R^2 no se conjuga con un doble enlace o triple enlace, es decir, preferiblemente el átomo de nitrógeno que tiene R^2 no se une directamente a un átomo de carbono en un grupo alquenilo o grupo alquinilo que es parte de un doble enlace o triple enlace.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia los grupos R^1 y R^2 se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde los grupos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_3-C_6) y alquinilo (C_3-C_6) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y los grupos C_nH_{2n} pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), y todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,

o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del

átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, pueden contener uno o dos miembros hetero o grupos heteroátomo adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes.

Particular y preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia, los grupos R^1 y R^2 se eligen entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde tanto los grupos alquilo (C_1-C_4) como cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,
o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula I los grupos R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes.

En una realización de la presente invención, los grupos R^1 y R^2 en los compuestos de fórmulas I y Ia, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no puedan estar presentes en posiciones

adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes, y donde las características preferidas de esta realización son las indicadas anteriormente. Por ejemplo, en una característica preferida de esta realización, el anillo formado con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene es un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, por ejemplo un anillo de 5 miembros o de 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo que se elige preferiblemente entre NR^{12}, O y S, más preferiblemente entre NR^{12} y S, y que puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo oxo sobre un átomo de carbono. En una realización de la presente invención, el anillo formado con R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene no contiene un miembro hetero adicional en el anillo además del átomo de nitrógeno que es parte del grupo N-CO, donde en esta realización el anillo puede estar igualmente sustituido o sin sustituir.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia, el grupo R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, (alquil (C_1-C_4))-SO_2NH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-, y más preferiblemente con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-. Particular y preferiblemente, el grupo R^3 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo, y preferiblemente es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo y más preferiblemente es un grupo fenilo, donde todos estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se

eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-. Un grupo heteroarilo que representa R^3 se elige preferiblemente entre piridinilo, quinolinilo, tiofenilo, isoxazolilo y pirimidinilo, más preferiblemente entre piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y tiofenilo, y en una realización de la invención es tiofenilo, donde todos estos grupos pueden estar sustituidos como se ha indicado. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales sobre el grupo R^3 se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, y CF_3, más preferiblemente entre halógeno y alquilo (C_1-C_4). Particular y preferiblemente, R^3 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y CF_3. Especial y preferiblemente, R^3 es un grupo fenilo que está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y grupos alquilo (C_1-C_4), en particular entre átomos de flúor, átomos de cloro, grupos metilo y grupos etilo. Un grupo fenilo que representa R^3 es preferiblemente un grupo fenilo sustituido. En un grupo R^3 sustituido, el número de sustituyentes es preferiblemente uno, dos, tres, cuatro o cinco, más preferiblemente uno, dos, tres o cuatro, particular y preferiblemente uno, dos o tres, más particular y preferiblemente uno o dos. En una realización de la presente invención, el grupo R^3 es un grupo carbocíclico, es decir un grupo fenilo o un grupo naftalenilo, y en otra realización de la invención, el grupo R^3 es un grupo monocíclico, es decir un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo un grupo tienilo, y en otra realización de la invención, R^3 es un grupo fenilo, un grupo naftalenilo o un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo un grupo tienilo, donde todos estos grupos pueden estar sustituidos como se ha indicado. En una realización de la presente invención, el grupo R^3 en los compuestos de fórmula Ia se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo(C_1-C_6)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2-, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia, el grupo R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y flúor. Particular y preferiblemente, el grupo R^4 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre metilo y flúor, y especial y preferiblemente R^4 es flúor. El número total de sustituyentes R^4 en un grupo A sustituido, que en general puede ser de uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis, preferiblemente de uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente de uno o dos.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia, el grupo R^5 se elige preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-. Particular y preferiblemente, el grupo R^5 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y CF_3. Especial y preferiblemente, el grupo Het en los compuestos de fórmulas I y Ia está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor, cloro, metilo y CF_3, en particular flúor, cloro y metilo, por ejemplo sustituyentes flúor, y más especial y preferiblemente el grupo Het está sin sustituir. El número de sustituyentes R^5, que están presentes sobre un grupo Het sustituido, preferiblemente es uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, particular y preferiblemente uno o dos, más particular y preferiblemente uno.

En los compuestos de fórmula Ia el grupo R^6 se elige preferiblemente entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4), alquilmercapto (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN y CF_3. Particular y preferiblemente, el grupo R^6 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre flúor, alquiloxi (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH y CF_3, más particular y preferiblemente entre flúor, (alquiloxi

(C_1-C_4))carbonilo- y COOH, especial y preferiblemente entre (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo- y COOH. El número de sustituyentes R^6 preferiblemente es uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos, particular y preferiblemente uno.

En los compuestos de fórmula Ia el grupo R^7 se elige preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-. Particular y preferiblemente, el grupo R^7 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH- y CF_3, especial y preferiblemente entre flúor, cloro, metilo, NH_2 y CF_3. El número de sustituyentes R^7 preferiblemente es uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, particular y preferiblemente uno o dos, más particular y preferiblemente uno.

En los compuestos de fórmula Ia el grupo R^8 se elige preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4). Particular y preferiblemente, el grupo R^8 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que

puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, $CONH_2$, CN y CF_3, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4). Más particular y preferiblemente el grupo R^8 en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo- y CF_3, especial y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, y CF_3, más especial y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), oxo y CF_3. Los sustituyentes R^8 que están presentes en un anillo no aromático en el heterociclo formado con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene, en particular en el anillo que contiene dicho grupo N-CO, por ejemplo en un heterociclo monocíclico no aromático formado con R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO, se eligen preferiblemente entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_2)-, OH, oxo, NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino y (alquil (C_1-C_4))-CONH-, más preferiblemente entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}- y oxo, particular y preferiblemente entre alquilo (C_1-C_4) y oxo, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4). El número de sustituyentes R^8 preferiblemente es uno, dos, tres, cuatro o cinco, más preferiblemente uno, dos, tres o cuatro, particular y preferiblemente uno, dos o tres, más particular y preferiblemente uno o dos.

En los compuestos de fórmula Ia el grupo R^{11} se elige preferiblemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y (alquil (C_1-C_4))-CO-. Particular y preferiblemente, el grupo R^{11} en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), más particular y preferiblemente entre hidrógeno y metilo. Especial y preferiblemente, R^{11} es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula Ia el grupo R^{12} se elige preferiblemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_4))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4). Particular y preferiblemente, el grupo R^{12} en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_4))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, más particular y preferiblemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO- y (alquil (C_1-C_4))-O-CO-, especial y preferiblemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, más especial y preferiblemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización de la presente invención el grupo R^{12} es hidrógeno.

En los compuestos de fórmulas I y Ia el grupo R^{13} se elige preferiblemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) y más preferiblemente entre hidrógeno y metilo. Particular y preferiblemente, R^{13} es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula Ia un grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S. Particular y preferiblemente, un grupo heteroarilo en los compuestos de fórmulas I y Ia es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S.

En los compuestos de fórmula Ia el número n es preferiblemente 0, 1 ó 2, donde todos números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes. Particular y preferiblemente, el número n en los compuestos de fórmulas I y Ia es 0 ó 1, donde todos números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes. Un ejemplo del grupo fenil-C_nH_{2n}- donde el número n es 1 es el grupo bencilo (= fenil-CH_2-).

En realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmulas I y Ia pueden tener independientemente entre sí cualquiera de las definiciones preferidas de los grupos especificados anteriormente o una o varias cualesquiera de las denotaciones específicas que se incluyen por las definiciones de los grupos y que se han especificado anteriormente, todas las combinaciones de las definiciones preferidas y/o denotaciones específicas que son un objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de fórmulas I y Ia en todas las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones, y sus sales fisiológicamente aceptables, así como sus formas tautoméricas.

Por ejemplo, una de estas realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ia en la que simultáneamente

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^4, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

X se elige entre un enlace directo y O;

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde tanto los grupos alquilo (C_1-C_4) como cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,
o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo saturado o insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero

adicional en el anillo elegido entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes R^8;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^4 se elige entre metilo y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^6 se elige entre flúor, alquiloxi (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH y CF_3;

R^7 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, $CONH_2$, CN y CF_3, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más

sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4);

R^{12} se elige entre H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO- y (alquil (C_1-C_4))-O-CO-;

R^{13} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0 ó 1, donde todos números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ia, en la que simultáneamente

A se elige entre -CH_2-CH_2-CH_2- y -Y-CH_2-CH_2- donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo y tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

y los otros grupos se definen como en cualquier otra definición de los compuestos de fórmula Ia anterior o a continuación;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I y Ia en las que simultáneamente

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

X se elige entre un enlace directo y O;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^4 se elige entre metilo y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, $CONH_2$, CN y CF_3, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4);

R^{12} se elige entre H, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO- y (alquil (C_1-C_4))-O-CO-;

R^{13} se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0 ó 1, donde todos números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I y Ia en las que simultáneamente

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde Y se elige entre O y NH y donde Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

X se elige entre un enlace directo y O;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo;

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I y Ia en las que simultáneamente

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

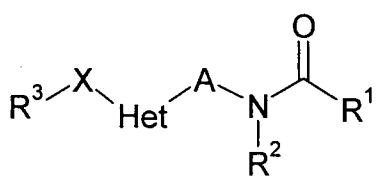
R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo;

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos;

donde en esta realización el grupo Het preferiblemente es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes.

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I



I

en la que

A se elige entre -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2- y -Y-CH_2-CH_2-, donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O y NH;

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_3-C_6), alquinilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde los grupos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), alquenilo (C_3-C_6) y alquinilo (C_3-C_6) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y los grupos C_nH_{2n} pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), y todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar

independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,

o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^6 se elige entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4), alquilmercapto (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN y CF_3;

R^7 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor,

alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y (alquil (C_1-C_4))-CO-;

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_4))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{13} son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0, 1 ó 2, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos;

excluyendo los compuestos incluidos por esta definición que ya se han descrito tales como 2-(2-acetilaminoetilamino)-3-ciano-5-(piridin-4-il)piridina, 2-(2-propionilaminoetilamino)-3-ciano-5-(piridin-4-il)piridina y 3-ciano-2-(2-nicotinoilaminoetilamino)-5-(piridin-4-il)piridina.

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula Ia en la que simultáneamente

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde Y se elige entre O y NH y donde Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

X está ausente y el grupo fenilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-

C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo;

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Además del uso de los compuestos de fórmula Ia definida anteriormente en la que el grupo X está ausente, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial y para el tratamiento de una enfermedad en la que se desea dicha estimulación, o un aumento en el nivel de NO, por ejemplo trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o insuficiencia cardiaca o cualquier otra enfermedad mencionada anteriormente o a continuación en este documento, los nuevos compuestos de fórmula Ia definida anteriormente en la que el grupo X está ausente, por sí mismos, es decir, los nuevos compuestos per se, también son un objeto de la presente invención.

Como en cualquier realización de la invención, en las realizaciones precedentes, que contienen definiciones ejemplares de compuestos de acuerdo con la invención, uno o más o todos los grupos pueden tener cualquiera de sus definiciones preferidas especificadas anteriormente o una o más cualesquiera de las denotaciones específicas que se incluyen por sus definiciones y que se han especificado anteriormente.

Otra realización de la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos individuales de fórmulas I y la que se han descrito específicamente en este documento, incluyendo los compuestos de todos los ejemplos que se describen a continuación, en forma del compuesto libre respectivo así como en forma de sales fisiológicamente aceptables del mismo en general y, si se describe en este documento una sal específica, en forma de esta sal específica, así como a todas las formas tautoméricas de los compuestos libres y sus sales si existen formas tautoméricas. Es decir, esta realización incluye sales fisiológicamente aceptables en general de cualquier compuesto individual descrito específicamente en este documento, con independencia del mismo si el compuesto se escribe específicamente en forma del compuesto libre o en forma de una sal específica. Por ejemplo, por lo que se refiere al compuesto 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona que se describe específicamente en forma del compuesto libre, son objeto de la presente invención "1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona" y "1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos". Por lo que se refiere al compuesto 4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona que se describe específicamente en forma de su sal del ácido trifluoroacético, son objeto de la presente invención "4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona", "4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos" y "sal del ácido trifluoroacético de 4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona". De esta manera, un objeto de la presente invención es un compuesto elegido entre todos los compuestos individuales que se describen específicamente en este documento, con independencia de si éstos se describen en forma del compuesto libre o en forma de una sal específica, incluyendo los compuestos

1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,

1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,

4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,

1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,

1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,

1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,

4-(3-(6-(2-clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,

4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,

4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,

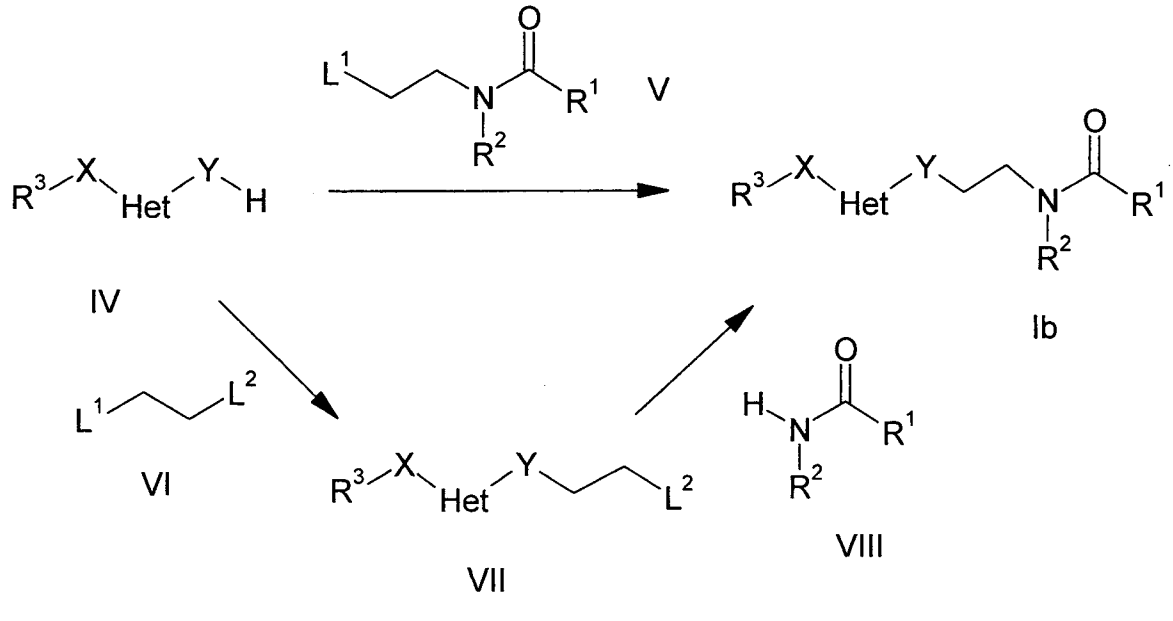
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,

3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-2-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)azetidin-2-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidina-2,4-diona,
3-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona,
1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrol-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)-1H-piridin-2-ona,
1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,
3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona,
1-(2-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-metiltiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,

1-(2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-etoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-cloropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(5-cianotiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
ácido 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propilcarbamoil)butírico,
2-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isoindol-1,3-diona,
1-(2-(5-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona,
N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)acetamida,
2-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)isoindol-1,3-diona,
4-cloro-N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)benzamida,

(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)amida del ácido 4-aminofurazan-3-carboxílico,
N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isonicotinamida,
N-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)acetamida,
N-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)benzamida,
(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
1-(2-(6-(quinolin-8-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-metilsulfonilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, y
1-(2-(6-(3-metilsulfonilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Un objeto adicional de la presente invención son procesos de preparación mediante los cuales pueden obtenerse los compuestos de fórmulas I y Ia o sales de los mismos. Existen diversas formas para preparar los compuestos uniendo entre sí bloques de construcción adecuados. De acuerdo con uno de los procesos, mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de fórmulas I y Ia en las que el grupo A se refiere a -Y-CH_2-CH_2-, es decir compuestos de fórmula Ib en la que los grupos Het, X, Y, R^1, R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia, un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V se unen en una reacción de alquilación convencional.



En los compuestos de fórmulas IV y V los grupos Het, X, Y, R^1, R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos de fórmulas IV y V también pueden emplearse en forma de sales. El grupo L^1 en los compuestos de fórmula V es un grupo saliente que puede sustituirse nucleófilamente con un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto que representa el grupo -Y-H en los compuestos de fórmula IV. Los ejemplos de grupos salientes L^1 adecuados son halógeno, en particular cloro y bromo, y grupos arilsulfoniloxi y grupos alquilsulfoniloxi tales como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobencenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi. Cuando se emplean compuestos de fórmula V que contienen dichos grupos salientes L^1, para unir el ácido liberado de fórmula L^1-H y/o mejorar la nucleofilia del compuesto de fórmula IV en la reacción de alquilación, normalmente es ventajoso emplear una base adecuada tal como una amina, por ejemplo una amina terciaria como trietilamina, etildiisopropilamina, piridina, una sal de amida, por ejemplo amida sódica o diisopropilamida de litio, un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de organolitio tal como n-butillitio, un hidruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo hidruro de litio, hidruro sódico o hidruro de calcio, un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o hidróxido de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de benciltrimetilamonio, un alcóxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido potásico, u otro compuesto de metal alcalino o de metal alcalinotérreo básico, por ejemplo un carbonato tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, un hidrogenocarbonato tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, u otra sal básica, o una mezcla de dos o más bases. La base puede emplearse antes de que se realice la reacción de alquilación concreta con el fin de convertir el compuesto de fórmula IV en su sal correspondiente. La reacción de los compuestos de fórmulas IV y V se realiza normalmente en un disolvente inerte, que puede ser prótico o aprótico y acuoso o no acuoso, tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, por ejemplo n-heptano, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, un éter, por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano (= DME), tetrahidrofurano (= THF), dioxano, un éster, por ejemplo acetato de etilo, acetato de

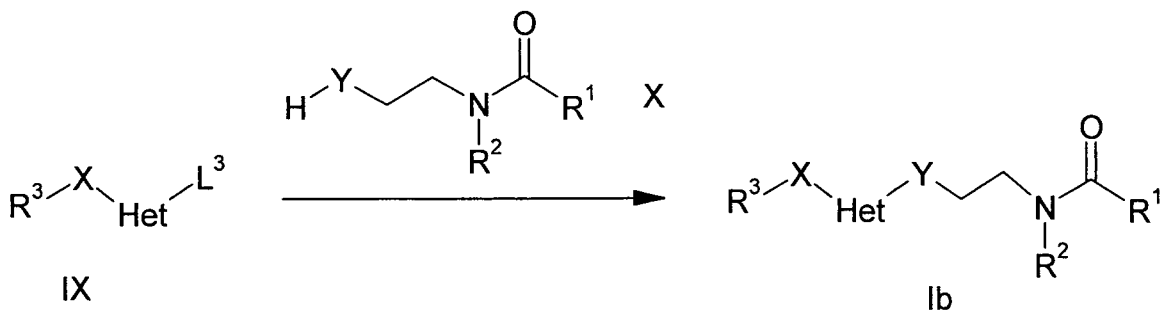
butilo, una amida, por ejemplo N,N-dimetilformamida (= DMF), N-metilpirrolidin-2-ona (= NMP), un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, u otro disolvente, por ejemplo agua, piridina, dimetilsulfóxido (= DMSO), o una mezcla de dos o más disolventes, incluyendo una mezcla de agua y un disolvente orgánico que es miscible o inmiscible con agua. La reacción de los compuestos de fórmulas IV y V puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas. Normalmente, es ventajoso realizar la reacción a temperaturas de aproximadamente -20ºC a aproximadamente el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 100ºC. Como es normal, las condiciones detalladas de una preparación específica, incluyendo el disolvente, la base, la temperatura, el orden de adición, las relaciones molares y otros parámetros, se eligen de manera convencional por el especialista en la técnica en vista de las características de los compuestos de partida y del compuesto diana.

Además de un grupo halógeno o de un sulfoniloxi, el grupo saliente L^1 también puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo, y la unión de los compuestos de fórmulas IV y V se realiza en condiciones de reacción de Mitsunobu. En dicha reacción, un compuesto hidroxilo se activa por reacción con un éster de ácido azodicarboxílico tal como dietilazodicarboxilato (DEAD) o diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y un fosfano tal como trifenilfosfano o tributilfosfano, volviéndose susceptible a la sustitución nucleófila. La reacción puede realizarse normalmente en condiciones moderadas en un disolvente aprótico tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 0ºC a aproximadamente la temperatura ambiente. Los detalles sobre la reacción de Mitsunobu se dan, por ejemplo, en Mitsunobu, Synthesis (1981) 1.

En lugar de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula V y por tanto introducir simultáneamente el grupo $-CH_2-CH_2-$ y el grupo $-N(R^2)-CO-R^1$, estos dos grupos también pueden introducirse por etapas haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI y haciendo reaccionar después el compuesto obtenido de fórmula VII, o un compuesto generado a partir del compuesto de fórmula VII, con un compuesto de fórmula VIII. En los compuestos de fórmulas IV, VI, VII y VIII los grupos Het, X, Y, R^1, R^2, R^3 y L^1 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y los

compuestos de fórmula V y, además, cualquier grupo funcional pueden estar presentes en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos de fórmulas IV, VI y VII también pueden emplearse en forma de sales. El grupo L^2 de los compuestos de fórmulas VI y VII puede ser un grupo saliente nucleófilamente sustituible como el grupo L^1 y se define como el grupo L^1 en el compuesto de fórmula V, y es igual o distinto de L^1. Si L^2 es un grupo saliente, la formación del producto deseado de fórmula VII en la reacción de los compuestos de fórmulas IV y VI puede realizarse empleando condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo empleando un exceso del compuesto de fórmula VI, o empleando un compuesto de fórmula VI que contiene dos grupos salientes L^1 y L^2 de diferente reactividad. El grupo L^2 del compuesto de fórmula VI, en lugar de ser un grupo saliente, también puede ser una forma protegida de un grupo saliente o un precursor de un grupo saliente que se convierte en un grupo saliente en el compuesto de fórmula VII. Por ejemplo, el grupo L^2 en el compuesto de fórmula VI puede ser un grupo hidroxilo, o el grupo L^2 en el compuesto de fórmula VI puede ser un grupo hidroxilo esterificado o eterificado que en el compuesto de fórmula VII se convierte en un grupo hidroxilo, y el grupo hidroxilo que representa el grupo L^2 en el compuesto obtenido de fórmula VII puede convertirse en un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un átomo de bromo por tratamiento con bromuro de hidrógeno o tribromuro de fósforo o un grupo metanosulfoniloxi por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo. Dichas conversiones pueden realizarse en condiciones convencionales conocidas por el especialista. Otro ejemplo de dicho compuesto de fórmula VI es un éster de ácido acético sustituido con 2-halógeno, por ejemplo un alquil (C_1-C_4)-éster del ácido 2-bromoacético. Después de la alquilación del compuesto de fórmula IV con dicho éster para dar un compuesto de fórmula VII en la que el resto $-CH_2-CH_2-L^2$ se reemplaza con un resto $-CH_2-CO-O$-alquilo (C_1-C_4), el grupo éster puede reducirse en un grupo hidroxilo, por ejemplo con un agente reductor de hidruro complejo tal como borohidruro de litio, para dar un compuesto de fórmula VII en la que L^2 es hidroxilo, que después puede convertirse en un compuesto de fórmula VII en la que L^2 es metanosulfoniloxi, por ejemplo. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V, por ejemplo con respecto a bases que pueden añadirse, se aplican de forma correspondiente a las reacciones de los compuestos de fórmulas IV y VI y la reacción de los compuestos de fórmulas VII y VIII.

En lugar de introducir el grupo Y por medio del mismo compuesto de partida que introduce el resto R^3-X-Het-, el grupo Y también puede introducirse por medio del compuesto de partida que introduce el resto -N(R^2)-CO-R^1 y un compuesto de fórmula Ib preparado por reacción de compuestos adecuados de fórmulas IX y X.



IX Ib

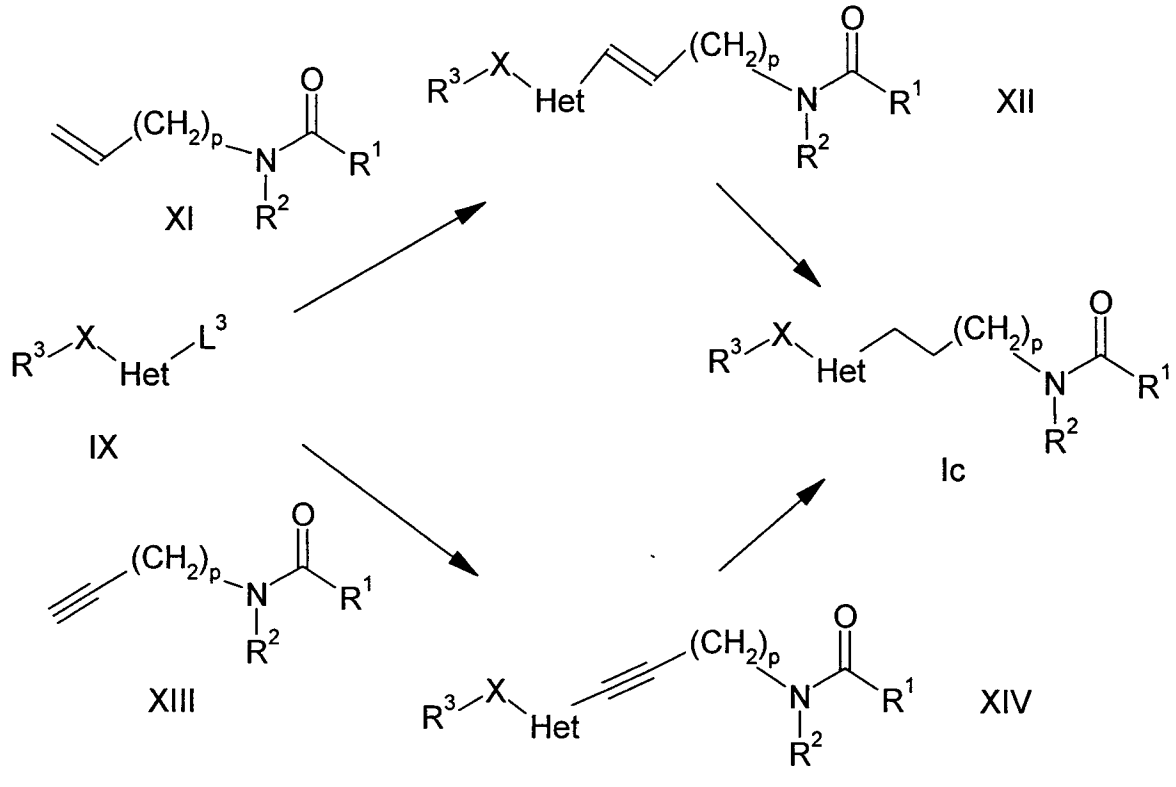
En los compuestos de fórmulas IX y X los grupos Het, X, Y, R^1, R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. El grupo L^3 en los compuestos de fórmula IX es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo Y en una reacción de sustitución nucleófila aromática. Los ejemplos de grupos salientes L^3 en un compuesto de fórmula IX que puede experimentar dicha reacción son halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, y grupos sulfoniloxi tales como trifluorometanosulfoniloxi. Los compuestos de fórmulas IX y X también pueden emplearse en forma de sales. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V, por ejemplo con respecto a bases que pueden añadirse, se aplican a la reacción de los compuestos de fórmulas IX y X de forma correspondiente.

Los compuestos de partida de fórmulas IV, V, VI, VIII, IX y X, así como otros compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la invención discutidos en este documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con, o de manera análoga a, procedimientos que se describen en la bibliografía y que son familiares para el especialista en la técnica. Los compuestos de fórmulas IV y IX, por ejemplo, donde el grupo X es O, S, NH o

N(alquilo (C_1-C_4)), pueden obtenerse en una reacción de sustitución nucleófila aromática, de manera similar a la reacción de los compuestos de fórmulas IX y X, a partir de un compuesto respectivo de fórmula R^3-X-H y un compuesto heteroaromático adecuado que contiene un grupo saliente. Los compuestos de fórmulas IV y IX donde el grupo X es CH_2 pueden obtenerse por reacción de un compuesto heteroaromático metalado que comprende el grupo Het con un agente alquilante que introduce el resto R^3-CH_2-, o por reducción de un compuesto que contiene un resto R^3-CO-Het- o R^3-CH(OH)-Het- que a su vez puede obtenerse por una reacción de acilación o por reacción de un aldehído con un compuesto heteroaromático metalado. Los compuestos de fórmula IV y IX donde el grupo X es un enlace directo, pueden obtenerse en una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con un metal de transición a partir de un compuesto heteroaromático sustituido con halógeno que comprende el grupo Het y un derivado de ácido bórico. Los compuestos de fórmulas V y X pueden obtenerse por acilación de aminas de fórmulas L^1-CH_2-CH_2-N(R^2)-H y H-Y-CH_2-CH_2-N(R^2)-H o amidas alquilantes de fórmula VIII y opcionalmente modificando un grupo de una manera deseada, por ejemplo convirtiendo un grupo hidroxilo que representa el grupo H-Y- en un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi que representa el grupo L^1, tal como un átomo de bromo por tratamiento con bromuro de hidrógeno o tribromuro de fósforo o un grupo metanosulfoniloxi por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en condiciones convencionales (véase, por ejemplo, la preparación de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil éster del ácido metanosulfónico a partir de cloruro de metanosulfonilo y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina-2,5-diona descrita en el documento WO 2004/089903). Los compuestos de fórmula VIII pueden obtenerse por acilación de aminas de fórmula R^2-NH_2 o, en el caso en el que R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene formen un anillo, a partir de compuestos de partida bifuncionales adecuados tal como a partir de ácidos carboxílicos sustituidos con amino por ciclación o a partir de ácidos dicarboxílicos por conversión en imidas, por ejemplo.

Los compuestos de fórmulas I y Ia donde el grupo A se refiere a -CH_2-CH_2- o -CH_2-CH_2-CH_2-, es decir compuestos de fórmula Ic en la que el número p es 0 ó 1 y los otros grupos se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX con una amida de fórmula XI o XIII que comprende un resto alquenilo o alquinilo terminal, respectivamente, en el sustituyente insaturado del átomo de nitrógeno para dar un

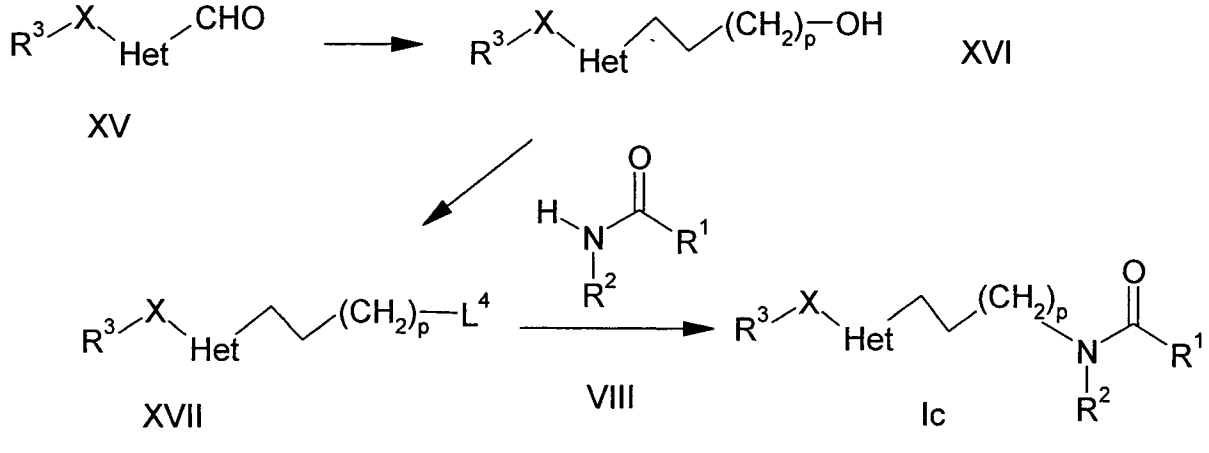
intermedio de fórmula XII o XIV que después puede convertirse en un compuesto de fórmula Ic por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio.



En los compuestos de fórmulas IX y XI a XIV los grupos Het, X, R^1, R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. El número p en los compuestos de fórmulas XI a XIV es 0 ó 1. Como los grupos $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-$ que representan el grupo A en los compuestos de fórmulas I y Ia, el grupo alquenilo y alquinilo en los compuestos de fórmulas XI a XIV puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes adecuados, por ejemplo sustituyentes alquilo. El grupo L^3 en los compuestos de fórmula IX es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo trifluorometanosulfoniloxi, como se ha explicado anteriormente. La reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula XI o XIII se realiza en las condiciones de reacción de Heck y de reacción de Sonogashira bien conocidas,

respectivamente, en presencia de un catalizador de un metal de transición tal como un catalizador de paladio y, en el caso de la reacción de Sonogashira, un co-catalizador de cobre tal como yoduro de cobre (véase de Meijere et al., Angew. Chem. Int. Ed. 33 (1994) 2379).

Un proceso adicional para la preparación de compuestos de fórmulas I y Ia donde el grupo A se refiere a $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$, es decir compuestos de fórmula Ic en la que el número p es 0 ó 1 y los otros grupos se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia, parte de aldehídos heteroaromáticos de fórmula XV en la que la cadena de carbonos puede alargarse para dar los compuestos hidroxialquilo de fórmula XVI que, después de la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente para dar los compuestos de fórmula XVII, puede usarse para la alquilación de compuestos de fórmula VIII para dar compuestos de fórmula Ic.



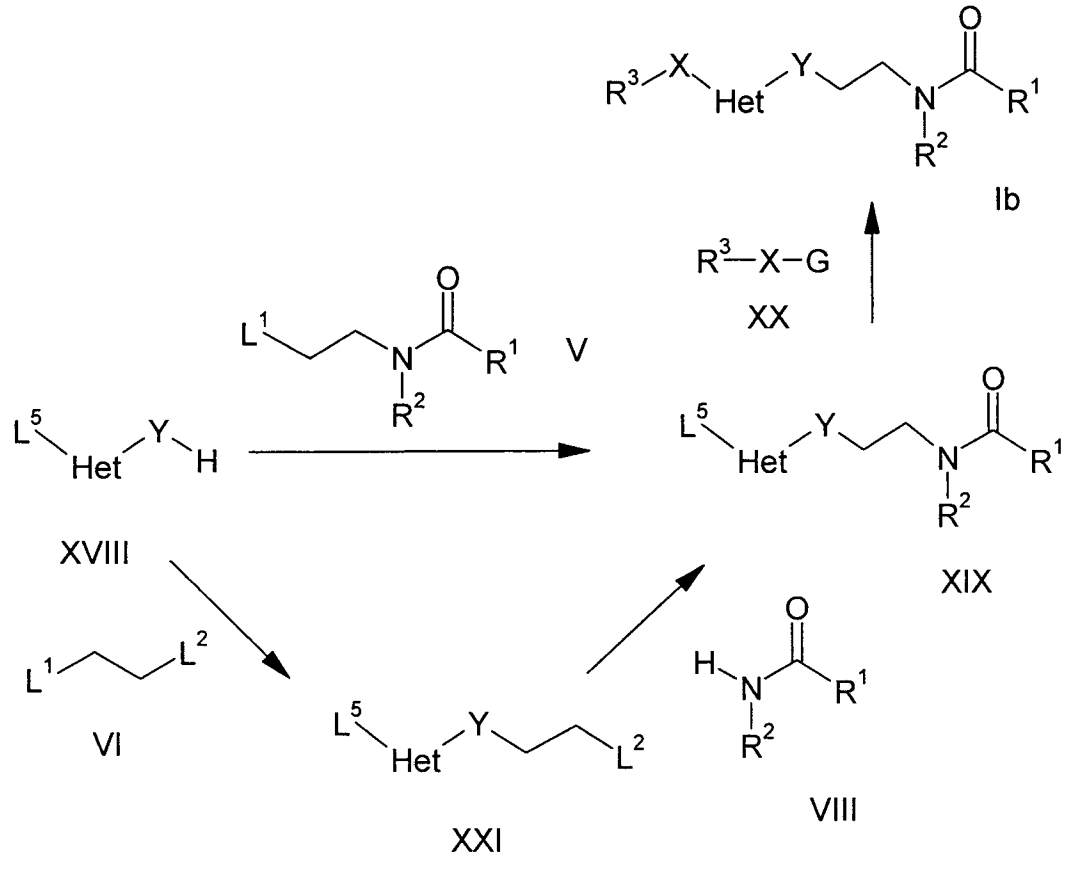
En los compuestos de fórmulas VIII y XV a XVII los grupos Het, X, R^1, R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. El número p en los compuestos de fórmulas XVI y XVII es 0 ó 1. Como los grupos $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2-CH_2-$ que representan el grupo A en los compuestos de fórmulas I y Ia, las cadenas de carbonos de los compuestos de fórmulas XV a XVII pueden estar opcionalmente sustituidas con sustituyentes adecuados, por ejemplo sustituyentes alquilo. En el caso de que el átomo de carbono adyacente al grupo Het tenga un grupo alquilo, el compuesto de partida de fórmula XV también puede ser de esta

manera una cetona en lugar de un aldehído. El grupo L^4 en los compuestos de fórmula XVII es un grupo saliente nucleófilamente sustituible. De igual forma, como se ha explicado anteriormente con respecto al grupo saliente L^1, los ejemplos de grupos salientes adecuados L^4 son halógeno, en particular cloro y bromo, y grupos arilsulfoniloxi y grupos alquilsulfoniloxi tales como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobencenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi.

Para alargar la cadena de carbonos con dos átomos de carbono, el compuesto de fórmula XV puede condensarse en las condiciones de reacción de Knoevenagel con un derivado de ácido malónico, o en las condiciones de reacción de Wittig-Horner con un di(alquil (C_1-C_4)) (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilmetilfosfonato, por ejemplo. En el derivado de ácido cinámico heteroaromático intermedio de fórmula R^3-X-Het-CH=CH-$COOR^{30}$, en la que R^{30} puede ser alquilo (C_1-C_4) o hidrógeno, el resto -CH=CH- puede convertirse en un resto -CH_2-CH_2- por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio, y el resto $COOR^{30}$ puede reducirse en un resto -CH_2-OH, por ejemplo por reducción con un borohidruro complejo o hidruro de aluminio tal como borohidruro de litio, para dar un compuesto de fórmula XVI en la que p es 1. Para alargar la cadena de carbonos con un átomo de carbono, un compuesto de fórmula XV puede condensarse en las condiciones de reacción de Wittig con una sal de metoximetiltrifenilfosfonio, por ejemplo, y en el compuesto intermedio de fórmula R^3-X-Het-CH=CH-OCH_3 el resto éter vinílico -CH=CH-OCH_3 puede hidrolizarse en condiciones ácidas para dar el resto aldehído -CH_2-CHO que puede reducirse en un resto -CH_2-CH_2-OH por medio de un borohidruro complejo o por hidrogenación catalítica para dar un compuesto de fórmula XVI en la que p es 0. De igual forma, como se ha indicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula V y VII, la conversión del compuesto hidroxialquilo de fórmula XVI en el compuesto de fórmula XVII puede realizarse por medio de un agente halogenado tal como cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo o bromuro de hidrógeno en el caso de que L^4 sea halógeno, o un cloruro de sulfonilo o un anhídrido de ácido sulfónico tal como cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de trifluorometanosulfonilo, por ejemplo, en el caso en el que L^4 sea un grupo sulfoniloxi. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V, por ejemplo con respecto a bases que pueden añadirse, se aplican de manera correspondiente a la reacción de los compuestos de fórmulas

XVII y VIII. Los compuestos de fórmulas XVII y VIII también pueden emplearse en forma de sus sales.

En lugar de partir en la preparación de un compuesto diana de fórmula I o la de un compuesto que ya comprende todos los grupos R^3, X y Het, tal como un compuesto de fórmula IV o IX o XVI, también es posible partir de un compuesto que sólo comprenda, por ejemplo, el grupo Het o los grupos X y Het e introducir el grupo R^3 o el resto R^3-X- en una etapa posterior, o en la última etapa de la secuencia de reacción, después de haber unido el resto -X-Het-A-N(R^2)-CO-R^1 o el resto -Het-A-N(R^2)-CO-R^1. De esta manera, por ejemplo, cuando se prepara un compuesto de fórmula Ib que se define como se ha indicado anteriormente, en lugar de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V, también puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de fórmula V y hacerse reaccionar el intermedio resultante de fórmula XIX con un compuesto de fórmula XX que introduce el resto R^3-X-.

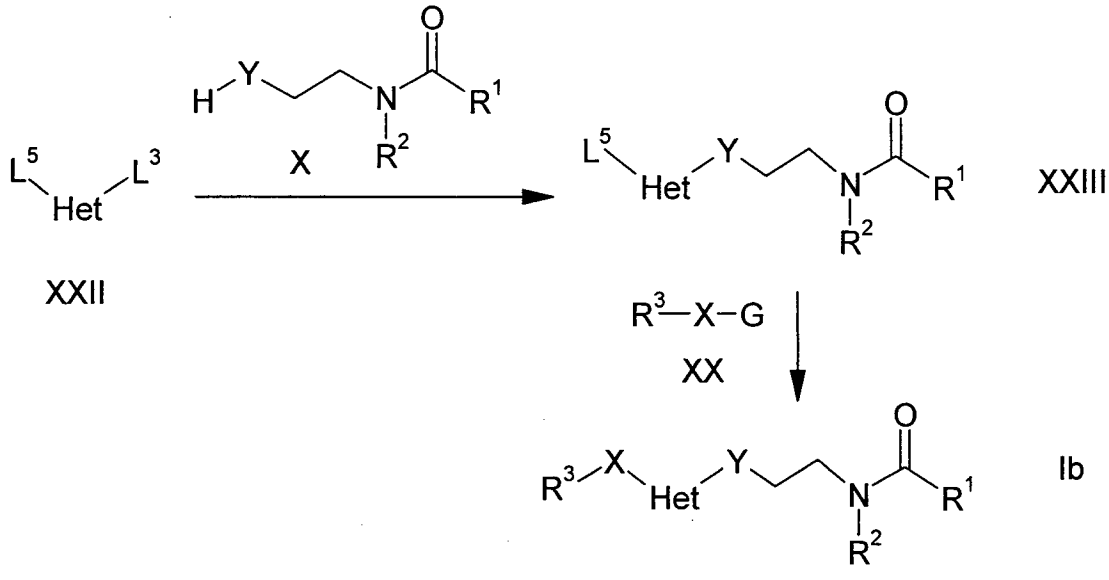


En los compuestos de fórmulas V, XVIII, XIX y XX los grupos Het, X, Y, R^1, R^2 y R^3 se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos también pueden emplearse en forma de sus sales. El grupo saliente L^1 en los compuestos de fórmula V se define como se ha indicado anteriormente. De igual forma, como se ha explicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas IV y V, la reacción de los compuestos de fórmulas XVIII y V se realiza preferiblemente en presencia de una base. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V se aplican de manera correspondiente a la reacción de los compuestos de fórmulas XVIII y V. El grupo L^5 en los compuestos de fórmulas XVIII y XIX es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo R^3-X- en una reacción de sustitución nucleófila aromática o una reacción de otro tipo como ocurre cuando se hacen reaccionar los compuestos de fórmulas XIX y XX. Los ejemplos de grupos salientes L^5 adecuados en los compuestos de fórmulas XVIII y XIX son halógeno, en particular cloro, bromo y yodo, y grupos sulfoniloxi tales como trifluorometanosulfoniloxi. El grupo G en los compuestos de fórmula XX puede ser hidrógeno en el caso en el que el grupo X sea O, S, NH o N(alquilo (C_1-C_4)). En dicho caso, la reacción de sustitución nucleófila aromática entre los compuestos de fórmulas XIX y XX puede realizarse como se ha indicado anteriormente con respecto a la reacción de los compuestos IX y X. En el caso en el que el grupo X sea un enlace directo y el grupo G se une de esta manera directamente al grupo R^3 mediante un enlace sencillo, el grupo G puede ser un derivado de ácido bórico, por ejemplo un grupo ácido bórico, y de esta manera el compuesto de fórmula XX es un compuesto de fórmula R^3-$B(OH)_2$ en la que R^3 se define como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores. La reacción del derivado de ácido bórico con un compuesto de fórmula XIX para dar un compuesto de fórmula Ib, en la que X es un enlace directo, puede realizarse en las condiciones de acoplamiento de Suzuki o acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas, en presencia de un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio, por ejemplo acetato de paladio o tetraquis(trifenilfosfano)paladio, en un disolvente acuoso o no acuoso. Los detalles sobre dichas reacciones de acoplamiento de derivados de ácido bórico, que pueden usarse ventajosamente también en otros procesos para la preparación de los

compuestos de la invención, e intermedios de los mismos se explican en Kotha et al., Tetrahedron 58 (2002) 9633, Miyaura, Topics in Current Chemistry 219 (2002) 11, o Walker et al., Angew. Chem. Ind. Ed. 43 (2004) 1871, por ejemplo.

De una manera similar, como se ha descrito anteriormente, en lugar de hacer reaccionar compuestos de fórmulas IV y VI y hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, los compuestos de fórmula Ib también pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmulas XVIII y VI, haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula XXI con un compuesto de fórmula VIII para dar un compuesto de fórmula XIX, y finalmente introduciendo el grupo R^3-X- en el siguiente compuesto haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula XX. Los grupos Het, Y y L^2 en los compuestos de fórmula XXI se definen como en los compuestos de fórmula VII, el grupo L^5 en los compuestos de fórmula XXI se define como el grupo L^5 en los compuestos de las fórmulas XVIII y XIX. Con respecto a los otros compuestos implicados en este proceso, incluyendo ejemplos de compuestos de fórmula VI tales como ésteres del ácido 2-bromoacético, y condiciones de reacción adecuadas, se aplican de manera correspondiente las explicaciones anteriores.

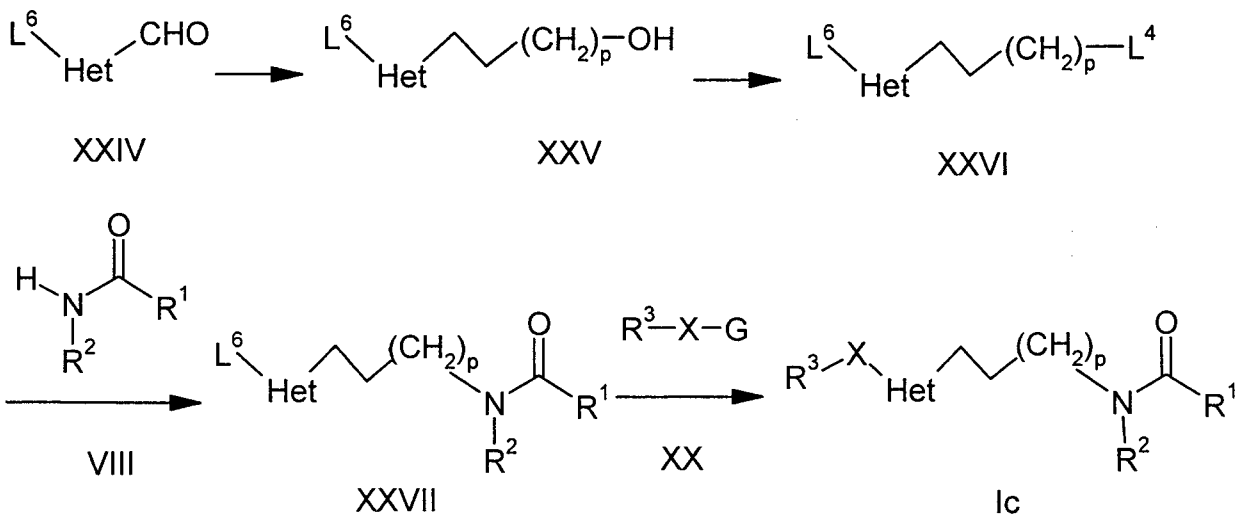
En este punto, en lugar de hacer reaccionar compuestos de fórmulas IX y X, los compuestos de fórmulas XXII y X pueden hacerse reaccionar para dar un compuesto de fórmula XXIII que después puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XX para dar un compuesto de fórmula Ib.



El grupo L^5 en los compuestos de fórmulas XXII y XXIII puede ser un grupo saliente nucleófilamente sustituible como el grupo L^3 y se define como el grupo L^3, es decir es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o flúor, o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, por ejemplo, y es igual o distinto de L^3. Si L^5 es un grupo saliente, la formación del producto deseado de fórmula XXIII en la reacción de los compuestos de fórmulas XXII y X puede realizarse empleando condiciones de reacción adecuadas, o empleando un compuesto de fórmula XXII que contiene dos grupos salientes L^3 y L^5 de reactividad diferente, o beneficiándose de diferentes reactividades de grupos salientes que están presentes en diferentes posiciones del grupo Het en el caso en el que L^3 y L^5 sean idénticos. La última situación se aplica a un compuesto de fórmula XXII tal como 2,5-dibromopiridina, por ejemplo, en la que el átomo de bromo de la posición 2 es más reactivo que el átomo de bromo de la posición 5 y que producirá un compuesto de fórmula XXIII que contiene un resto 5-bromopiridin-2-ilo en el que el átomo de bromo de la posición 5 puede reemplazarse después con el grupo R^3-X- (véase Tilley et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 386). El grupo L^5 en el compuesto de fórmula XXII, en lugar de ser un grupo saliente, también puede ser una forma protegida de un grupo saliente o un precursor de un grupo saliente que se convierte en un grupo saliente en el compuesto de fórmula XXIII. Con respecto a los otros grupos de los compuestos de fórmulas XXII y XXIII y los otros compuestos implicados en este proceso así como las condiciones de reacción adecuadas, se aplican de manera correspondiente las indicaciones sobre

el proceso discutido anteriormente. Los compuestos también pueden emplearse en forma de sus sales.

Al igual que en la preparación de compuestos de fórmulas I y la que contienen un grupo Y dentro del grupo A, en la preparación de compuestos en los que el grupo A es $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$ el grupo R^3 o el grupo R^3-X- puede introducirse en una etapa posterior, o en la última etapa de la secuencia de reacción, después de haber unido el resto -Het-A-N(R^2)-CO-R^1 o el resto -X-Het-A-N(R^2)-CO-R^1. Por consiguiente, en lugar de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmulas XI o XIII, en este punto un compuesto de fórmula XXII puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmulas XI o XIII para dar un análogo del compuesto de fórmulas XII o XIV donde el grupo R^3-X- se reemplaza con el grupo L^5, en los siguientes compuestos el doble enlace o triple enlace puede hidrogenarse, y el análogo resultante del compuesto de fórmula Ic en la que el grupo R^3-X- se reemplaza con el grupo L^5, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XX para dar un compuesto de fórmula Ic. Por consiguiente, la preparación descrita anteriormente de compuestos de fórmula Ic a partir de aldehídos heteroaromáticos de fórmula XV puede modificarse para partir de un aldehído heteroaromático de fórmula XXIV,

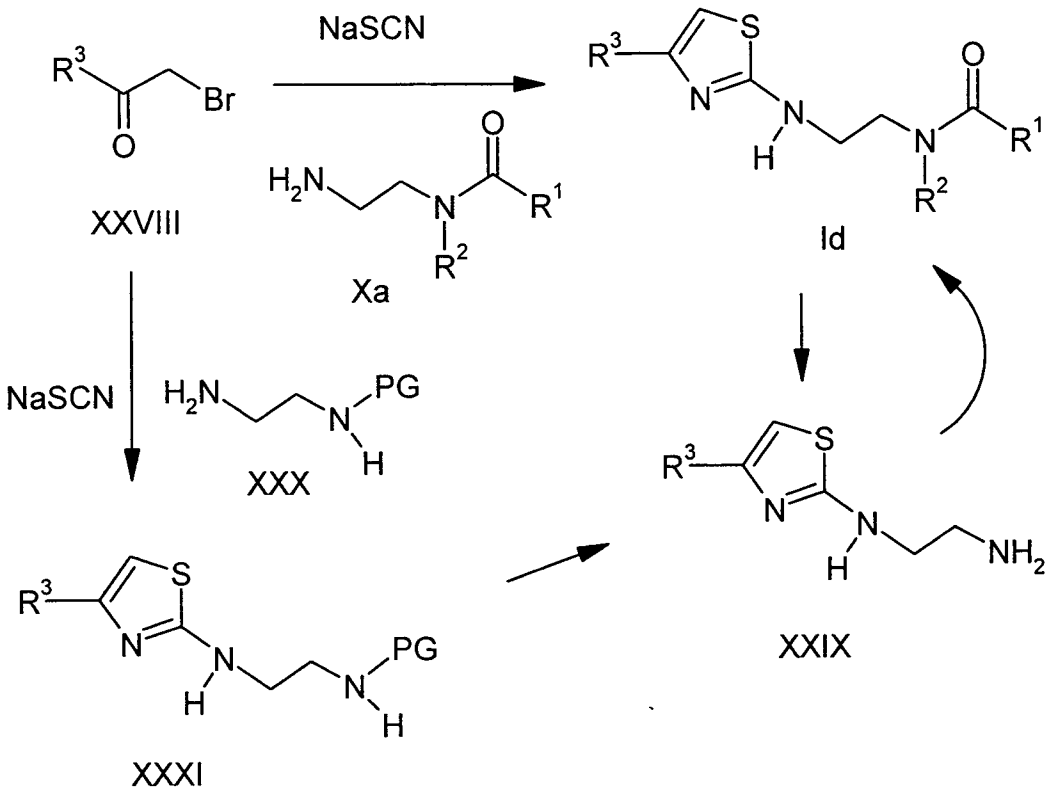


que, mediante los compuestos de fórmulas XXV, XXVI y XXVII, puede convertirse en un compuesto de fórmula Ic. El grupo L^6 en los compuestos de fórmulas XXIV a XXVII es un grupo saliente tal como halógeno, en particular cloro, bromo o yodo, o

un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un grupo trifluorometanosulfoniloxi, que en la etapa final de la secuencia de reacción puede reemplazarse con el grupo R^3-X- introducido mediante el compuesto de fórmula XX. Con respecto a los otros grupos de los compuestos de fórmulas XXIV a XXVII y los otros compuestos implicados en este proceso, así como con respecto a las condiciones de reacción y ejemplos de reacciones para alargar la cadena de carbonos, las indicaciones anteriores se aplican de manera correspondiente. Tomando la preparación de un compuesto de fórmula Ic en la que el número p es 1 como ejemplo, más específicamente un compuesto de fórmula XXIV en la que L^6 puede ser un átomo de bromo, por ejemplo, puede hacerse reaccionar en una reacción de Wittig-Horner con un di(alquil (C_1-C_4)) (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilmetilfosfonato, por ejemplo, para dar un derivado de ácido cinámico heteroaromático intermedio de fórmula L^6-Het-CH=CH-$COOR^{30}$, en la que R^{30} puede ser alquilo (C_1-C_4), y que puede convertirse por hidrogenación catalítica en un intermedio de fórmula L^6-Het-CH_2-CH_2-$COOR^{30}$ en la que R^{30} puede ser alquilo (C_1-C_4). En el siguiente compuesto el grupo éster puede reducirse en un grupo alcohol, por ejemplo por tratamiento con borohidruro de litio, para dar un compuesto de fórmula XXV en la que el número p es 1 y que puede convertirse en un compuesto de fórmula XXVI en la que el número p es 1 y el grupo L^4 es un átomo de bromo o un grupo metanosulfoniloxi, por ejemplo, por tratamiento con bromuro de hidrógeno o con cloruro de metanosulfonilo, respectivamente. El compuesto de fórmula XXVI puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VIII, por ejemplo en presencia de hidruro sódico, para dar un compuesto de fórmula XXVII en la que el número p es 1 y en la que el grupo L^6, por ejemplo un átomo de bromo, puede reemplazarse con el grupo R^3-X- por reacción con un compuesto de fórmula XX, por ejemplo por reacción con un ácido bórico en presencia de un catalizador de paladio en el caso en el que el grupo X sea un enlace directo. En lugar de introducir el grupo R^3-X- en la última etapa de la preparación del compuesto de la invención, también puede introducirse en cualquier intermedio anterior en el transcurso de la síntesis. En la síntesis de compuestos de fórmula Ic en la que el número p es 1, por ejemplo, el compuesto de fórmula L^6-Het-CH_2-CH_2-$COOR^{30}$, en la que R^{30} puede ser alquilo (C_1-C_4), puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XX para dar un compuesto de fórmula R^3-X-Het-CH_2-CH_2-$COOR^{30}$, en la que R^{30} puede ser alquilo (C_1-C_4), y en la que el grupo éster puede hacerse reaccionar con un grupo alcohol para dar un compuesto de fórmula R^3-X-Het-CH_2-CH_2-CH_2OH que, después de la conversión del grupo

hidroxi en un grupo saliente tal como el grupo L^4 en los compuestos de fórmula XXVI, puede hacerse reaccionar después con un compuesto de fórmula VIII. Dichas variaciones de las estrategias sintéticas indicadas anteriormente son familiares para el especialista en la técnica y permiten la adaptación de la preparación de un compuesto de fórmulas I o Ia a las particularidades del caso específico.

Otras estrategias sintéticas para la preparación de compuestos de fórmulas I y Ia incluyen la unión del grupo Het en una reacción de formación de anillo de los compuestos de partida que pueden contener los grupos R^3-X- y -A-N(R^2)-CO-R^1 o parte de estos grupos o formas protegidas o precursores de los mismos que después se modifican en etapas de reacción posteriores. Por ejemplo, los compuestos de fórmulas I y Ia en la que el grupo Het es un anillo tiazol, el grupo X es un enlace directo y el grupo A es el grupo -NH-CH_2-CH_2-, es decir los compuestos de fórmula Id en la que los grupos R^1, R^2 y R^3 se definen como se ha indicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas I y Ia, pueden prepararse haciendo reaccionar una 2-bromo-1-R^3-etanona de fórmula XXVIII, en la que el grupo CH_2 puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado, por ejemplo un sustituyente alquilo, con un tiocianato, por ejemplo un tiocianato de metal alcalino tal como tiocianato sódico o tiocianato potásico, para dar una 2-tiocianato-1-R^3-etanona que también puede aislarse si se desea, y con una N-(2-aminoetil)amida de fórmula Xa.



Los grupos R^1 a R^3 de los compuestos de fórmulas Xa y XXVIII se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. La reacción de un compuesto de fórmula XXVIII con un tiocianato y un compuesto de fórmula Xa se realiza en general en un disolvente, por ejemplo un alcohol tal como metanol o etanol, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a aproximadamente 50°C. El grupo NH unido al anillo tiazol en los compuestos de fórmula Id y, en general, un grupo NH que representa el grupo Y en un compuesto de fórmulas I y Ia, también puede modificarse, por ejemplo por tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro o anhídrido de ácido carboxílico para dar un compuesto de fórmulas I o Ia en las que el grupo Y es el grupo NR^{11} y R^{11} es un grupo acilo. Los compuestos de fórmulas I y Ia en las que el grupo Y es el grupo NR^{11} y R^{11} es otro grupo distinto de hidrógeno y un grupo acilo, pueden prepararse de acuerdo con los procesos

descritos anteriormente empleando un análogo del compuesto de fórmula Xa que contiene un grupo $R^{11}HN$- respectivo en lugar del grupo H_2N-.

El resto amida -$N(R^2)$-CO-R^1 en los compuestos de fórmula Id, así como en los compuestos de fórmulas I y Ia como se ha definido anteriormente en general, puede hidrolizarse en condiciones convencionales para dar un compuesto amino de fórmula XXIX en la que el grupo R^3 se define como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, o, dependiendo del significado del grupo R^2 en los compuestos de fórmula Id, para dar un análogo del compuesto de fórmula XXIX que contiene un grupo -NHR^2 en lugar del grupo -NH_2, donde los compuestos amino pueden convertirse de nuevo en compuestos adicionales de fórmula Id y de esta manera ser compuestos intermedios evaluables. Dicha hidrólisis puede realizarse por tratamiento de un compuesto de fórmula Id o un compuesto adecuado de fórmulas I o Ia, por ejemplo un compuesto en el que R^1 es un grupo metilo y R^2 es hidrógeno o más generalmente un compuesto de fórmula R^3-X-Het-A-NH_2 que se acila sobre el grupo NH_2 y en la que R^3, X, Het y A se definen como antes, con un ácido diluido, por ejemplo ácido clorhídrico, o un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo una solución de hidróxido sódico. En el caso en el que R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, en el compuesto de fórmula Id o el compuesto de fórmulas I o Ia o más generalmente en el derivado acilado del compuesto de fórmula R^3-X-Het-A-NH_2, forman un grupo 1,3-dioxoisoindol-2-ilo (= grupo ftalimido), la conversión en el compuesto de fórmula Id o en el compuesto de fórmula R^3-X-Het-A-NH_2 puede realizarse convenientemente por tratamiento con hidrazina, por ejemplo en un disolvente tal como etanol a reflujo, es decir de manera análoga a la síntesis de aminas de Gabriel bien conocida. Los compuestos de fórmula XXIX también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVIII como se ha discutido anteriormente con un tiocianato, por ejemplo tiocianato sódico, y un 1,2-diaminoetano protegido de fórmula XXX para dar un compuesto de fórmula XXXI en la que el grupo R^3 se define como en los compuestos de fórmulas I y Ia y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, y en la que el grupo amino se desprotege en condiciones convencionales para dar un compuesto de fórmula XXIX. El grupo protector de amino PG puede ser un grupo acilo o un grupo alquiloxicarbonilo, por ejemplo un

grupo terc-butiloxicarbonilo (= Boc) que puede retirarse por tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloxicarbonilo que puede retirarse por hidrogenación catalítica, o un grupo fluoren-9-ilmetoxicarbonilo que puede retirarse por tratamiento con piperidina, por ejemplo.

La conversión de compuestos de fórmula XXIX en compuestos de fórmula Id, o en general de compuestos de fórmula R^3-X-Het-A-NH_2 en compuestos de fórmulas I y Ia, puede realizarse de acuerdo con procedimientos convencionales. Por ejemplo, para la introducción de un grupo acilo de fórmula R^1-CO- la amina puede hacerse reaccionar con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula R^1-CO-Cl o un anhídrido de fórmula $(R^1\text{-CO})_2O$, o con un ácido carboxílico de fórmula R^1-COOH por medio de un reactivo de activación o reactivo de acoplamiento como los que se usan comúnmente en la preparación de amidas. Dichos reactivos adecuados incluyen carbodiimidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (= DCC) o diisopropilcarbodiimida (= DIC), tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-1,1,3,3-tetrametiluronio (= TOTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (= HATU), anhídrido del ácido propanofosfónico (PPA), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), y alquilésteres del ácido clorofórmico tales como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. La acilación se realiza en general en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, THF, dioxano, DMF, NMP, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, etildiisopropilamina, carbonato sódico, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. El grupo NH_2 en los compuestos de fórmula XXIX, o en general en compuestos de fórmula R^3-X-Het-A-NH_2, también puede incorporarse en un anillo, como puede formarse en los compuestos de fórmulas I y Ia por medio de R^1 y R^2 junto con el grupo N-CO que los tiene, por ejemplo por reacción con un derivado de ácido alcanocarboxílico sustituido con un ω-halógeno tal como un derivado de ácido 4-clorobutírico para dar un sistema de anillos 2-oxopirrolidin-1-ilo o un derivado de ácido 5-cloropentanoico para dar un sistema de anillos 2-oxopiperidin-1-ilo, o un derivado de ácido α,ω-dicarboxílico tal como anhídrido succínico o anhídrido ftálico para dar un sistema de anillos 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo o un sistema de anillos 1,3-dioxoisoindol-2-ilo, respectivamente.

Otros compuestos de fórmulas I y Ia pueden obtenerse a partir de compuestos adecuados preparados de acuerdo con los procesos descritos anteriormente por funcionalización o modificación de grupos funcionales contenidos, de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, conversión en sales, y otros.

Todas las reacciones usadas en las síntesis anteriores de los compuestos de fórmulas I y Ia se conocen per se por el especialista en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Como ya se ha indicado anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso individual, para evitar un transcurso indeseado de una reacción o reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto, puede ser necesario o ventajoso en general bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegiendo los mismos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplo adicional de grupos protectores, además de los grupos protectores de amino mencionados anteriormente, pueden mencionarse grupos protectores de éster de grupos ácido carboxílico, tales como ésteres terc-butílicos que pueden desprotegerse por tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencílicos que pueden desprotegerse por hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, puede mencionarse el grupo nitro, que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Dichas estrategias sintéticas, y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico, se conocen por el especialista. Si se desea, los compuestos obtenidos de fórmulas I y Ia, así como cualquier compuesto intermedio, pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmulas I y Ia son compuestos útiles farmacológicamente activos o farmacéuticamente activos que modulan la expresión de la NO sintasa endotelial, y más específicamente regulan positivamente, o estimulan, la expresión

o transcripción de la NO sintasa endotelial, y que pueden emplearse como agentes farmacéuticos o ingredientes activos de medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, se entiende que el tratamiento comprende tanto la terapia, incluyendo el alivio y cura, de enfermedades y síntomas de enfermedades, como la prevención y profilaxis de enfermedades y síntomas de enfermedades, tal como, por ejemplo, la prevención de la aparición de síntomas de enfermedades asmáticas o la prevención de infarto de miocardio o de reinfarto de miocardio en pacientes afectados. Las enfermedades o síntomas de enfermedades pueden ser agudos o crónicos. Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de fórmulas I y Ia incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho estable e inestable, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad de arterias coronarias, angina Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, fallo cardiaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (= PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesión endotelial después de PTCA (= angioplastia coronaria transluminal percutánea), hipertensión incluyendo hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil y arritmia ventricular. Además, los compuestos de fórmulas I y Ia reducen el riesgo cardiovascular de las mujeres postmenopáusicas o después de tomar anticonceptivos. Los compuestos de las fórmulas I y Ia además pueden usarse en el tratamiento, incluyendo la terapia y prevención, de la diabetes y complicaciones de la diabetes tales como nefropatía o retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, función de la memoria restringida o una capacidad restringida de aprendizaje. Son indicaciones preferidas angina de pecho estable, enfermedad cardiaca coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia pueden usarse en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos o agentes farmacéuticos, preferiblemente con compuestos que pueden mejorar el efecto de los compuestos de acuerdo con las fórmulas I y Ia . Los ejemplos de estos otros compuestos incluyen estatinas; inhibidores de ACE; antagonistas de AT1; inhibidores de argininasa; inhibidores de PDE V; antagonistas de calcio; alfa bloqueantes; beta bloqueantes; metimazol y

compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B6; niacina.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia y sus sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, pueden administrarse a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como agentes farmacéuticos tal cual, en mezclas con otros o como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, otros objetos de la presente invención son los compuestos de las fórmulas I y Ia y sus sales fisiológicamente aceptables para uso como agentes farmacéuticos, su uso como agentes moduladores y, más específicamente, como agentes estimuladores o agentes de regulación positiva, de la expresión o transcripción de la NO sintasa endotelial, por ejemplo en situaciones en las que se desea una mayor expresión de dicha enzima o un mayor nivel de NO o la normalización de un menor nivel de NO en un paciente, y en particular su uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y prevención, de las enfermedades o síndromes mencionados anteriormente, así como su uso para la preparación o fabricación de medicamentos para estos fines. A su vez, un objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas, o preparaciones farmacéuticas,que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de las fórmulas I o Ia y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención se pueden administrar en forma oral, por ejemplo en la forma de píldoras, comprimidos,comprimidos lacados, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o en forma rectal, por ejemplo en la forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, en la forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo en la forma de ungüentos, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o administración por inhalación en la forma de pulverizadores nasales o mezclas en aerosol o, por

ejemplo, microcápsulas, implantes o túbulos. La forma de administración preferida depende, entre otras cosas, de la enfermedad que se ha de tratar y de su gravedad.

La cantidad de un compuesto de las fórmulas I o Ia y/o sus sales fisiológicamente aceptables presentes en las composiciones farmacéuticas normalmente varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de composición farmacéutica, también puede ser mayor. Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de las fórmulas I o Ia y/o sus sales fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en un modo conocido per se. Para este fin, uno o más compuestos de fórmulas I o Ia y/o sus sales fisiológicamente aceptables, junto con una o más sustancias excipientes farmacéuticas (o vehículos) sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea una combinación de medicamentos, otros compuestos farmacológicamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que después puede usarse como agente 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, derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las cápsulas de gelatina blanda y los supositorios pueden comprender, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son sustancias excipientes adecuadas para la preparación de soluciones, por ejemplo de soluciones para inyección o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro sódico, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceite vegetal, etc. También es posible liofilizar los compuestos de las fórmulas I y Ia y sus sales fisiológicamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar composiciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o túbulos son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Aparte del compuesto o compuestos de acuerdo con la

invención y sustancias excipientes, las composiciones farmacéuticas también pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosis del compuesto activo de la fórmula I o la que se ha de administrar y/o de su sal farmacéuticamente aceptable depende del caso individual y se ha de adaptar, como es habitual, a las circunstancias particulares a fin de lograr un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del ser humano o animal que se ha de tratar, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos utilizados, de si el uso es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de las fórmulas I o Ia. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o, en particular, cuando se administran dosis mayores, se pueden dividir en varias dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo la dosis diaria administrada.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia también pueden usarse para otros fines distintos de los indicados anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen el uso como herramientas de diagnóstico, por ejemplo el uso en métodos para determinar la actividad de la NO sintasa endotelial en muestras biológicas, el uso como herramientas bioquímicas y el uso como intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo otros compuestos farmacológicamente activos.

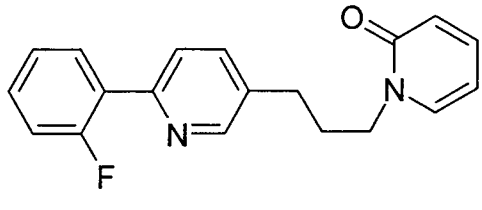
Ejemplos

Los compuestos que contienen un grupo básico que se purificaron por HPLC preparativa usando un eluyente que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron en parte en forma de sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético (TFA) que no se representa en las fórmulas de los ejemplos. Los compuestos se caracterizaron por cromatografía líquida analítica a alta presión (HPLC) y/o espectrometría de masas (MS) y/o espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Los datos de MS se obtuvieron por ionización por pulverización de electrones (ESI). Las condiciones de HPLC fueron las siguientes.

Método A de HPLC (LC/MS): Columna: YMC J'sphere 33 x 2 mm; 4 µ. Caudal: 1 ml/min. Eluyente A1: agua que contenía TFA al 0,1%. Eluyente A2: acetonitrilo que contenía TFA al 0,1%. Gradiente: de 95% de eluyente A1 + 5% de eluyente A2 a 5% de eluyente A1 + 95% de eluyente A2 en 3,7 min.

Ejemplo 1

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona



a) Éster etílico del ácido 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propiónico

Una mezcla de 1000 mg (3,87 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-bromopiridin-3-il)propiónico, 596,3 mg (4,26 mmol) de ácido 2-fluorofenilborónico, 43,5 mg (0,19 mmol) de acetato de paladio, 101,6 mg (0,38 mmol) de trifenilfosfano, 3,88 ml de una solución 1 M de carbonato sódico, 23 ml de tolueno y 6 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5 h y, después de un periodo de refrigeración, se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 5:1 de n-heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 782 mg (74%).

b) 3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol

En una atmósfera de argón, se agitaron 400 mg (1,46 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propiónico y 63,8 mg (2,93 mmol) de borohidruro de litio en 20 ml de THF a 40°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, el precipitado se retiró por filtración con succión y al filtrado se le añadieron agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 241 mg (71%).

c) 5-(3-Bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina

Se agitaron 230 mg (0,99 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol en 10 ml de ácido bromhídrico (al 33% en ácido acético) a 60°C durante 6 h. Después de la concentración, se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 707 mg (71%).

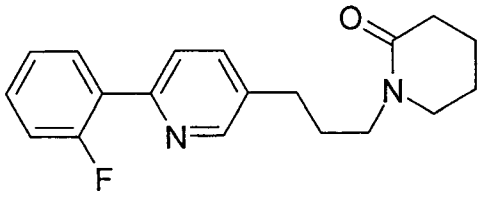
d) 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona

Se añadieron 8,2 mg (0,18 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 17,8 mg (0,19 mmol) de 2-hidroxipiridina en 5 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 50 mg (0,17 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se concentró, se mezcló con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%) Rendimiento: 11 mg (22%).

MS: $M+H^+ = 309,1$.

Ejemplo 2

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona

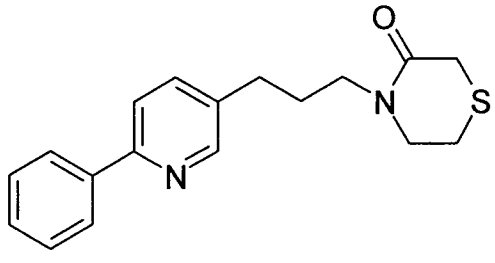


Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 18,5 mg (0,18 mmol) de piperidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 16 mg (31%).

MS: $M+H^+$ = 313,1.

Ejemplo 3

4-(3-(6-Fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



a) 3-(6-Bromopiridin-3-il)propan-1-ol

En una atmósfera de argón, se agitaron 560 mg (2,17 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-bromopiridin-3-il)propiónico y 94,6 mg (4,34 mmol) de borohidruro de litio en 40 ml de THF a 40°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, el precipitado se retiró por filtración con succión y el filtrado se concentró y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 450 mg (96%).

MS: $M+H^+$ = 216,1.

b) 2-Bromo-5-(3-bromopropil)piridina

Se agitaron 300 mg (1,38 mmol) de 3-(6-bromopiridin-3-il)propan-1-ol en 5 ml de ácido bromhídrico (al 33% en ácido acético) a 80°C durante 6 h. Después de la concentración, se añadió una solución de carbonato potásico, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 368 mg (95%).

c) 4-(3-(6-Bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona

Se añadieron 60,2 mg (1,38 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 161,7 mg (1,38 mmol) de tiomorfolin-3-ona en 5 ml de DMF y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, se añadieron 350 mg (1,25 mmol) de 2-bromo-5-(3-bromopropil)piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h, se concentró, se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 421 mg.

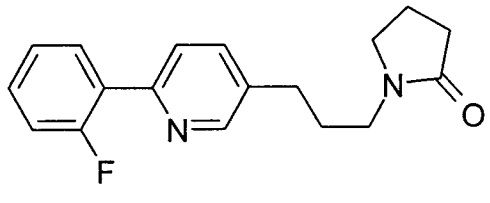
d) 4-(3-(6-Fenilpiridin-3-il)propil)-tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético

En una atmósfera de argón, una mezcla de 100 mg (0,32 mmol) de 4-(3-(6-bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, 46,4 mg (0,38 mmol) de ácido fenilborónico, 3,6 mg (0,016 mmol) de acetato de paladio, 8,3 mg (0,03 mmol) de trifenilfosfano, 320 µl de una solución 1 M de carbonato sódico y 20 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 10 mg (7%).

MS: $M+H^+$ = 313,0.

Ejemplo 4

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

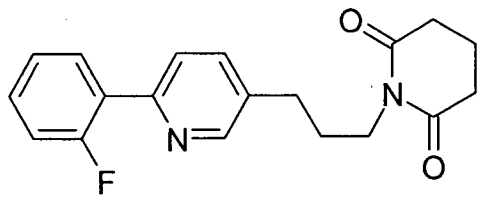


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 34,7 mg (0,41 mmol) de pirrolidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 50 mg (35%).

MS: $M+H^+$ = 299,1.

Ejemplo 5

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona, sal del ácido trifluoroacético

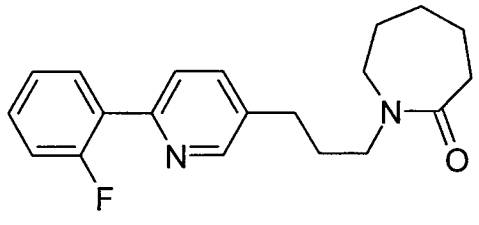


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 46,1 mg (0,41 mmol) de piperidina-2,6-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 38 mg (25%).

MS: $M+H^+$ = 327,1.

Ejemplo 6

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

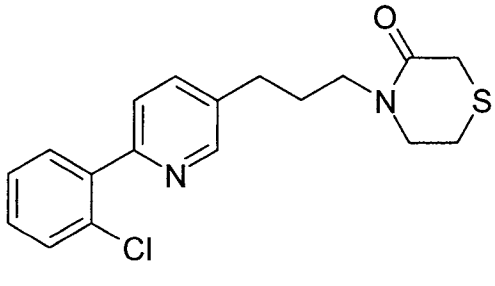


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 46,2 mg (0,41 mmol) de azepan-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 31 mg (23%).

MS: $M+H^+$ = 327,1.

Ejemplo 7

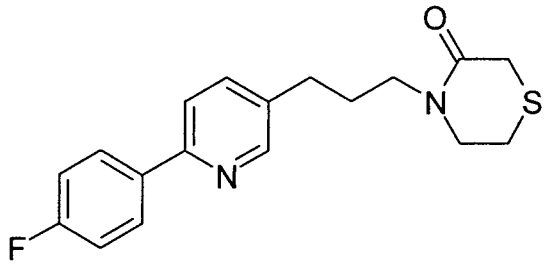
4-(3-(6-(2-Clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 101,5 mg (0,32 mmol) de 4-(3-(6-bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona con 60,2 mg (0,38 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico de manera análoga al ejemplo 3d). Rendimiento: 10 mg (7%).
MS: $M+H^+$ = 347,0.

Ejemplo 8

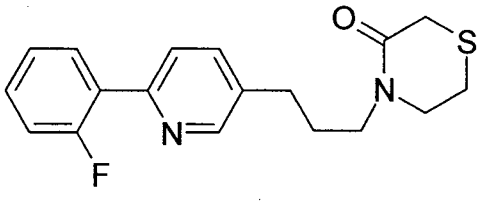
4-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 96 mg (0,3 mmol) de 4-(3-(6-bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona con 59,7 mg (0,42 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico de manera análoga al ejemplo 3d). Rendimiento: 12 mg (9%).
MS: $M+H^+$ = 331,0.

Ejemplo 9

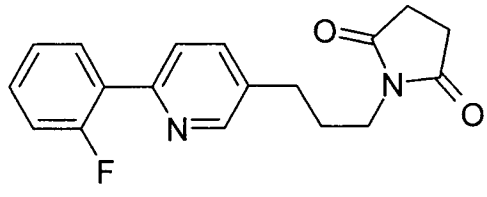
4-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 47,8 mg (0,41 mmol) de tiomorfolin-3-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 37 mg (24%).
MS: $M+H^+$ = 331,0.

Ejemplo 10

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

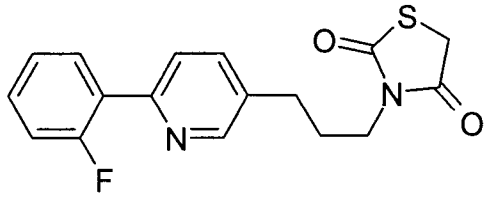


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 40,4 mg (0,41 mmol) de pirrolidina-2,5-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 67 mg (46%).

MS: $M+H^+$ = 313,1.

Ejemplo 11

3-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

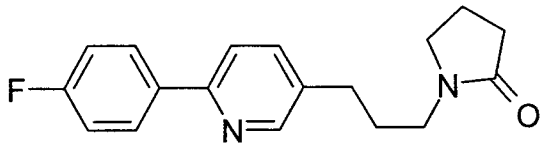


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 47,8 mg (0,41 mmol) de tiazolidin-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 20 mg (13%).

MS: $M+H^+$ = 331,1.

Ejemplo 12

1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



a) 3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico

Se añadieron gota a gota 544,8 mg (4,75 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración a 1000 mg (4,32 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol (preparado de manera análoga al ejemplo 1a), partiendo de éster etílico del ácido 3-(6-bromopiridin-3-il)propiónico y ácido 4-fluorofenilborónico) y 656,3 mg (6,48 mmol) de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno. Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 1,3 g (97%)

MS: $M+H^+$ = 310,1.

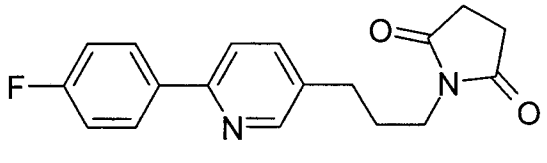
b) 1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

Se hicieron reaccionar 110 mg (0,36 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 36,1 mg (0,42 mmol) de pirrolidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 46 mg (31%).

MS: $M+H^+$ = 299,2.

Ejemplo 13

1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

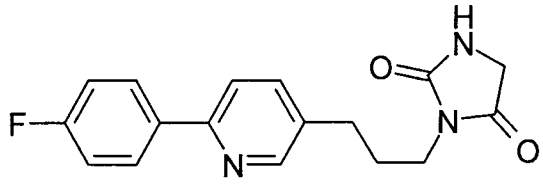


Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 52,3 mg (0,52 mmol) de pirrolidina-2,5-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 35 mg (19%).

MS: $M+H^+$ = 313,2.

Ejemplo 14

3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

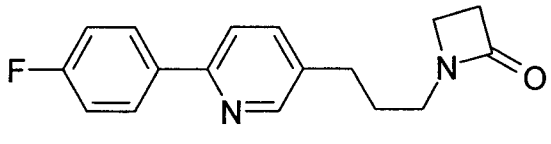


Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 52,8 mg (0,52 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 8 mg (4%).

MS: $M+H^+$ = 314,2.

Ejemplo 15

1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

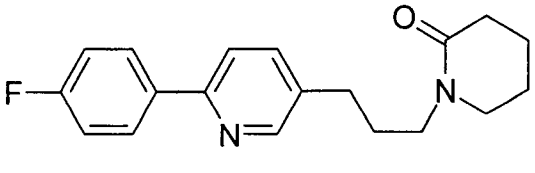


Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 37,5 mg (0,52 mmol) de azetidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 8 mg (5%).

MS: $M+H^+$ = 285,1.

Ejemplo 16

1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

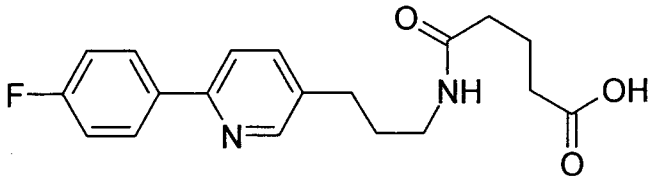


Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 52,3 mg (0,52 mmol) de piperidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 19 mg (10%).

MS: $M+H^+$ = 313,2.

Ejemplo 17

Ácido 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propilcarbamoil)butírico, sal del ácido trifluoroacético

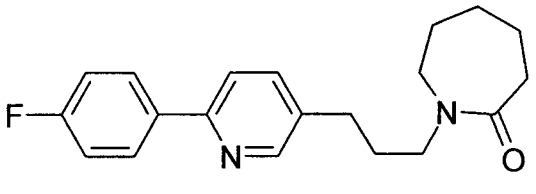


Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 59,7 mg (0,52 mmol) de piperidina-2,6-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 18 mg (8%).

MS: $M+H^+$ = 345,2.

Ejemplo 18

1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

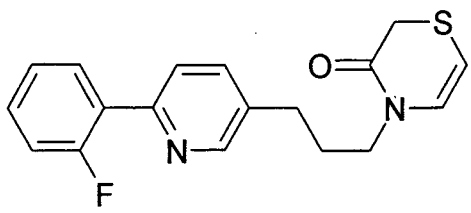


Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 59,7 mg (0,52 mmol) de azepan-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 78 mg (40%).

MS: $M+H^+$ = 327,3.

Ejemplo 19

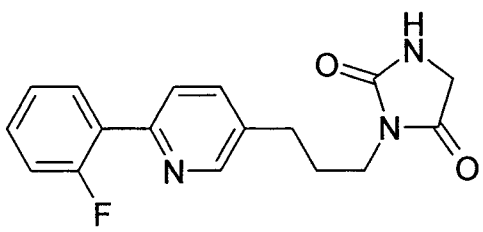
4-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico (preparado a partir de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol de manera análoga al ejemplo 12a) con 44,7 mg (0,39 mmol) de 4H-[1,4]tiazin-3-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 56 mg (40%).
MS: $M+H^+$ = 329,2.

Ejemplo 20

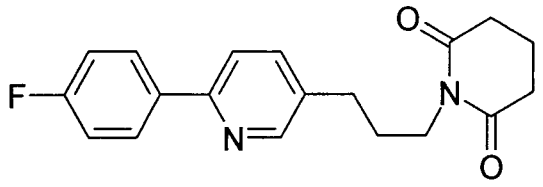
3-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico (preparado a partir de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)-propan-1-ol de manera análoga al ejemplo 12a) con 38,8 mg (0,39 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 51 mg (37%).
MS: $M+H^+$ = 314,2.

Ejemplo 21

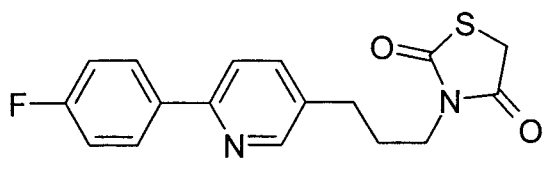
1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 69,6 mg (0,61 mmol) de piperidina-2,6-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 77 mg (40%).
MS: $M+H^+$ = 327,2.

Ejemplo 22

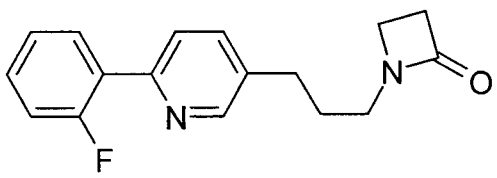
3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 61,8 mg (0,52 mmol) de tiazolidin-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 53 mg (27%).
MS: $M+H^+$ = 331,2.

Ejemplo 23

1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

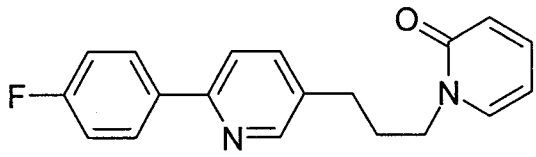


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico (preparado a partir de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-

il)propan-1-ol de manera análoga al ejemplo 12a) con 32,2 mg (0,45 mmol) de azetidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 8 mg (5%).
MS: $M+H^+$ = 285,2.

Ejemplo 24

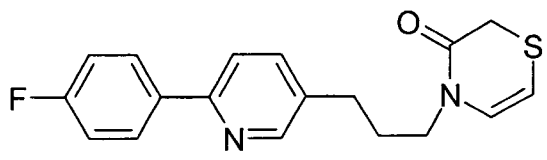
1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 50,2 mg (0,52 mmol) de 1H-piridin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 98 mg (52%).
MS: $M+H^+$ = 309,2.

Ejemplo 25

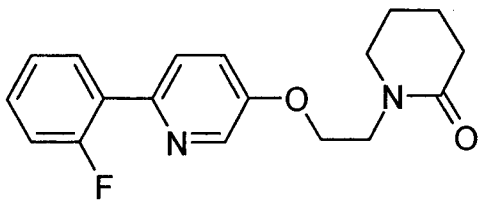
4-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 60,7 mg (0,52 mmol) de 4H-[1,4]tiazin-3-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 17 mg (9%).
MS: $M+H^+$ = 329,2.

Ejemplo 26

1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



a) Éster metílico del ácido (6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)acético

En una atmósfera de argón, se añadieron 157,3 mg (3,6 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 620 mg (3,27 mmol) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-ol en 25 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 min, se añadieron 551,4 mg (3,6 mmol) de éster metílico del ácido bromoacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 687 mg (80%).

MS: $M+H^+$ = 262,1.

b) 2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etanol

En una atmósfera de argón, se agitaron 675 mg (2,58 mmol) de éster metílico del ácido (6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)acético y 112,5 mg (5,17 mmol) de borohidruro de litio en 20 ml de THF a 60°C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, se concentró y se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 350 mg (58%).

MS: $M+H^+$ =234,1.

c) 2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico

Se añadieron gota a gota 217,1 mg (1,89 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración a 340 mg (1,46 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etanol y 442,5 mg (4,37 mmol) de trietilamina en 25 ml de cloruro de metileno. Después de 7 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 394 mg (87%).

MS: $M+H^+$ = 312,2.

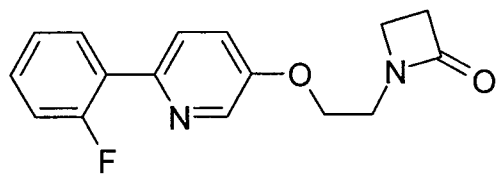
d) 1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)-etil)piperidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 38,2 mg (0,38 mmol) de piperidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 15 mg (11%).

MS: $M+H^+$ = 315,1.

Ejemplo 27

1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)azetidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

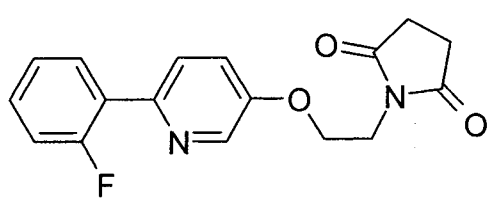


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 27,4 mg (0,38 mmol) de azetidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 4 mg (3%).

MS: $M+H^+$ = 287,1.

Ejemplo 28

1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

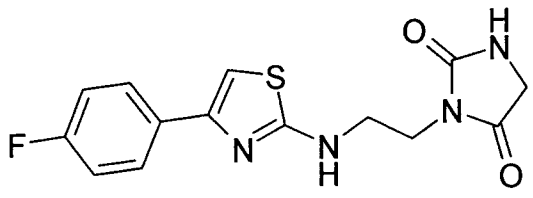


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 38,2 mg (0,38 mmol) de pirrolidina-2,5-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 52 mg (38%).

MS: $M+H^+$ = 315,1.

Ejemplo 29

3-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

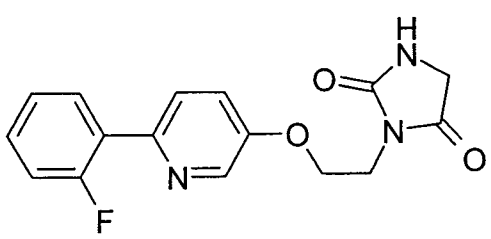


Se agitaron 200 mg (0,92 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 74,7 mg (0,92 mmol) de tiocianato sódico en etanol a 50°C durante 2 h. Se añadieron 165,5 mg (0,92 mmol) de hidrocloruro de 3-(2-aminoetil)imidazolidina-2,4-diona y 102,6 mg (1,01 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 9 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 82 mg (20%).

MS: $M+H^+$ = 321,0.

Ejemplo 30

3-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

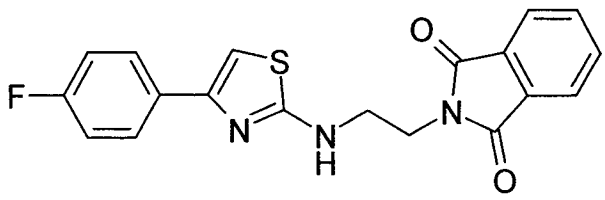


Se hicieron reaccionar 90 mg (0,29 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 34,7 mg (0,35 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 4 mg (3%).

MS: $M+H^+$ = 316,2.

Ejemplo 31

2-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isoindol-1,3-diona, sal del ácido trifluoroacético



a) Éster terc-butílico del ácido (2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)carbámico

Se agitaron 2,5 g (11,52 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 0,93 g (11,52 mmol) de tiocianato sódico en etanol a 50°C durante 2 h. Se añadieron 1,845 g (11,52 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2-aminoetil)carbámico, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 3,04 g (78%)

b) N-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)etano-1,2-diamina, sal del ácido trifluoroacético

Una mezcla de 996 mg (2,95 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)carbámico y 5 ml de ácido trifluoroacético acuoso al 90% se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 122 mg (9%).

MS: $M+H^+$ = 238,1.

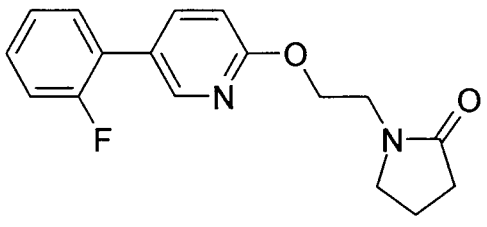
c) 2-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isoindol-1,3-diona, sal del ácido trifluoroacético

Una mezcla de 54,3 mg (0,11 mmol) de N-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etano-1,2-diamina, sal del ácido trifluoroacético, 35,4 mg (0,35 mmol) de trietilamina, 17,3 mg (0,11 mmol) de anhídrido ftálico, 5 ml de tolueno y 1 ml de DMF se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la concentración, el residuo se extrajo con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (pH 5) y una solución de hidrogenocarbonato sódico, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 16 mg (28%).

MS: $M+H^+$ = 368,1.

Ejemplo 32

1-(2-(5-(2-Fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



a)1-(2-(5-Bromopiridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona

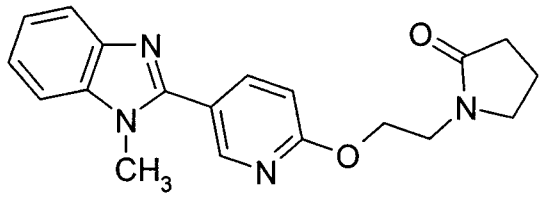
Se agitaron 2,45 g (19 mmol) de 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin-2-ona y 0,83 g (19 mmol) de hidruro sódico (al 55% en aceite mineral) en 10 ml de NMP a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 3,0 g (12,7 mmol) de 2,5-dibromopiridina y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El aceite restante se recogió en 200 ml de terc-butil metil éter y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El sólido graso resultante se aisló por decantación del disolvente y se trató con una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico. El producto se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Rendimiento: 2,75 g.

b) 1-(2-(5-(2-Fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

Se disolvieron 88,3 mg (0,62 mmol) de ácido 2-fluorobencenoborónico, 150 mg (0,53 mmol) de 1-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, 249 mg (0,79 mmol) de hidróxido de bario octahidrato y 20 mg de tetraquis(trifenilfosfano)paladio en 10 ml 1,2-dimetoxietano y 10 ml de agua y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01%). Rendimiento: 60 mg.

Ejemplo 33

1-(2-(5-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

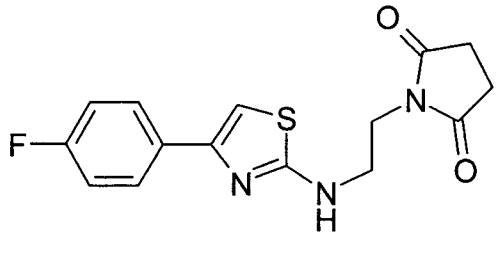


El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 32a) por reacción de 500 mg (2,1 mmol) de 2-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzoimidazol con 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 370 mg.

MS: $M+H^+$ = 337.

Ejemplo 34

1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético



a) Éster metílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)acético

Se agitaron 14,5 g (66,8 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 5,42 g (66,8 mmol) de tiocianato sódico en 250 ml de etanol a 50°C durante 3 h. Se añadieron 5,95 g (66,8 mmol) de éster metílico del ácido aminoacético (preparado a partir de su hidrocloruro) en 25 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se dejó en reposo durante una noche. Después de la concentración, al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró. Rendimiento: 8,6 g (48%)

MS: $M+H^+$ = 266,3.

b) Éster metílico del ácido (terc-butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-amino)acético

Se añadieron 360 mg (8,3 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 2 g (7,5 mmol) de éster metílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)acético en 25 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Posteriormente, se añadieron 1,8 g (8,3 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 5:1 de n-heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 440 mg (16%).

MS: $M+H^+$ = 367,2.

c) Éster terc-butílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-(2-hidroxietil)-carbámico

En una atmósfera de argón, se agitaron 435 mg (1,18 mmol) de éster metílico del ácido (terc-butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-amino)acético y 51,7 mg (2,37 mmol) de borohidruro de litio en 20 ml de THF a 60°C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, el precipitado se retiró por filtración con succión y al filtrado se le añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 273 mg (68%).

d) 2-(terc-Butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)amino)etil éster del ácido metanosulfónico

Se añadieron gota a gota 98,7 mg (0,86 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración a 265 mg (0,78 mmol) de éster terc-butílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-(2-hidroxietil)-carbámico y 237,7 mg (2,35 mmol) de trietilamina en 25 ml de cloruro de metileno. Después de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se concentró. Rendimiento: 241 mg (74%).

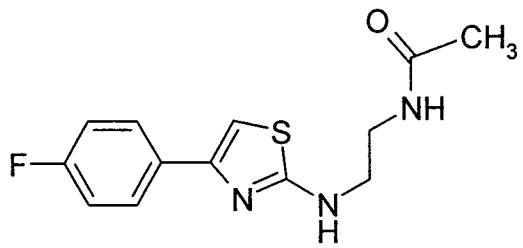
e) 1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

Se añadieron 23 mg (0,52 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 52,3 mg (0,52 mmol) de pirrolidina-2,5-diona en 5 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Posteriormente, se añadieron 100

mg (0,24 mmol) de 2-(terc-butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-amino)etil éster del ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 5 mg (5%).
MS: $M+H^+$ = 320,1.

Ejemplo 35

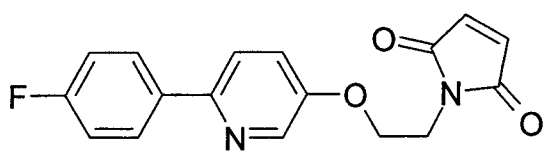
N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)acetamida



Se hizo reaccionar 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona con N-(2-aminoetil)acetamida de manera análoga al ejemplo 31a). Rendimiento: 65 %.
MS: $M+H^+$ = 280,2.

Ejemplo 36

1-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrol-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético



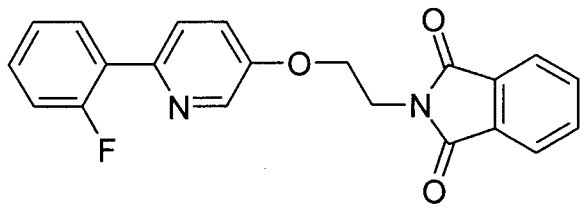
Se disolvieron 80 mg (0,42 mmol) de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol, 61,2 mg (0,43 mmol) de 1-(2-hidroxietil)pirrol-2,5-diona y 155,3 mg (0,59 mmol) de trifenilfosfano en 20 ml de THF. Después de enfriar a 0°C, se añadieron lentamente 136,2 mg (0,59 mmol) de di-terc-butil éster del ácido azodicarboxílico en 3 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se evaporó y se trató con acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se evaporó y se purificó

por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 17 mg.

MS: $M+H^+$ = 313,1.

Ejemplo 37

2-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)isoindol-1,3-diona

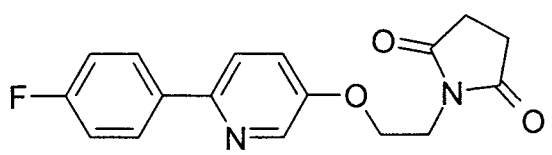


Se agitaron 500 mg (2,64 mmol) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-ol (preparado a partir de 2-bromo-5-nitropiridina y ácido 2-fluorofenilborónico; el grupo nitro se convirtió en el grupo hidroxi de acuerdo con el método descrito en el documento WO 98/25920), 730,6 mg (5,28 mmol) de carbonato potásico y 738,6 mg (2,91 mmol) de 2-(2-bromoetil)isoindol-1,3-diona en 10 ml de DMF a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trató con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía. Rendimiento: 189 mg.

MS: $M+H^+$ = 363,2.

Ejemplo 38

1-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

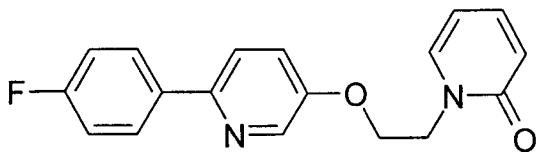


Se hicieron reaccionar 128,7 mg (0,58 mmol) de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil éster del ácido metanosulfónico y 100 mg (0,53 mmol) de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 30 mg.

MS: $M+H^+$ = 315,1.

Ejemplo 39

1-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)-1H-piridin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

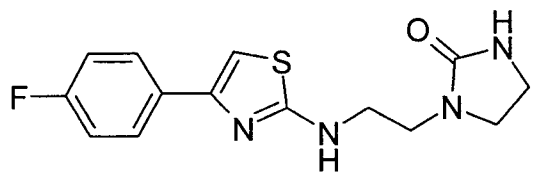


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,63 mmol) de 1-(2-cloroetil)-1H-piridin-2-ona y 100 mg (0,53 mmol) de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 11 mg.

MS: $M+H^+$ = 311,1.

Ejemplo 40

1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



a) 1-(4-Fluorofenil)-2-tiocianatoetanona

Se agitaron 10 g (46 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 3,74 g (46 mmol) de tiocianato sódico en 80 ml de etanol a 50°C durante 2 h. Después de la adición de agua, el sólido separado se aisló por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 8,96 g.

MS: $M+H^+$ = 196,2.

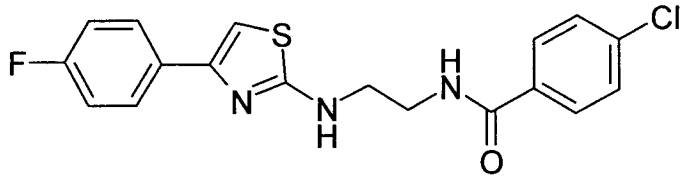
b) 1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

Se agitaron 65,8 mg (0,5 mmol) de 1-(4-fluorofenil)-2-tiocianatoetanona y 99,5 mg (0,5 mmol) de 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona en 5 ml de etanol a 50°C durante 4

h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 17 mg.
MS: $M+H^+$ = 307,1.

Ejemplo 41

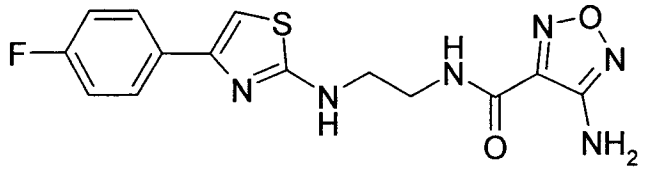
4-Cloro-N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)benzamida, sal del ácido trifluoroacético



El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 40b). Rendimiento: 30 mg.
MS: $M+H^+$ = 376,1.

Ejemplo 42

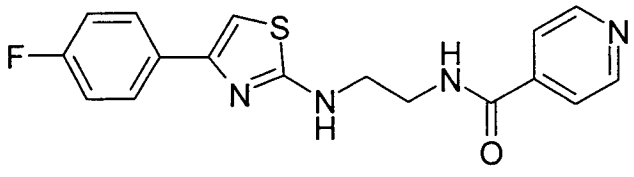
(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)amida del ácido 4-aminofurazan-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético



El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 40b). Rendimiento: 54 mg.
MS: $M+H^+$ = 349,1.

Ejemplo 43

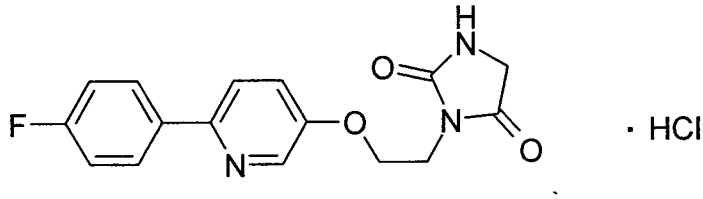
N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isonicotinamida, sal del ácido trifluoroacético



El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 40b). Rendimiento: 52 mg.
MS: $M+H^+$ = 343,1.

Ejemplo 44

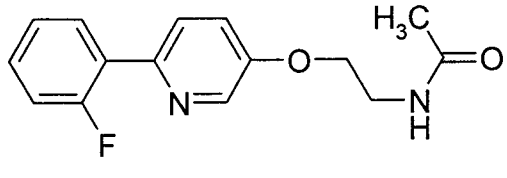
3-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona, hidrocloruro



Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico y 35,4 mg (0,35 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). La sal hidrocloruro se preparó por disolución del producto en ácido clorhídrico y liofilización. Rendimiento: 58 mg.
MS: $M+H^+$ = 316,1.

Ejemplo 45

N-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético



a) 2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina

Se agitaron 189 mg (0,52 mmol) de (2-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)isoindol-1,3-diona y 236 mg (4,72 mmol) de hidrazina hidrato (24%) en 10 ml de etanol a reflujo durante 7 h. Después de un periodo de refrigeración, el residuo se filtró, se lavó y se secó. Rendimiento: 165 mg.

MS: $M+H^+$ = 233,3.

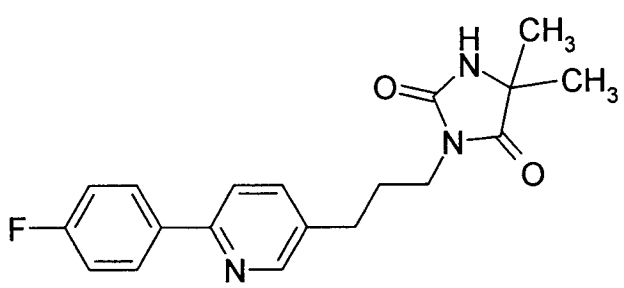
b) N-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético

Se agitaron 59,9 mg (0,26 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina y 52,2 mg (0,52 mmol) de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se añadieron lentamente 31,6 mg (0,31 mmol) de anhídrido del ácido acético. La mezcla se agitó durante 4 h, se lavó con agua, se evaporó y se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 17 mg.

MS: $M+H^+$ = 275,1.

Ejemplo 46

3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

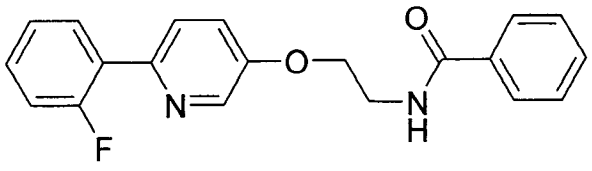


Se hicieron reaccionar 69 mg (0,226 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 43,44 mg (0,339 mmol) de 5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en presencia de 2,7 mg (0,34 mmol) de hidruro de litio de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 37 mg.

MS: $M+H^+$ = 342,12.

Ejemplo 47

N-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)benzamida, sal del ácido trifluoroacético

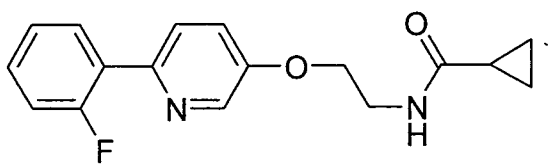


Se agitaron 28,9 mg (0,24 mmol) de ácido benzoico, 49,9 mg (0,21 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina, 89,9 mg (0,27 mmol) de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio y 65,2 mg (0,64 mmol) de trietilamina en 8 ml de DMF a temperatura ambiente durante 2 h y a 40°C durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trató con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 27 mg.

MS: $M+H^+$ = 337,1.

Ejemplo 48

(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico, sal del ácido trifluoroacético

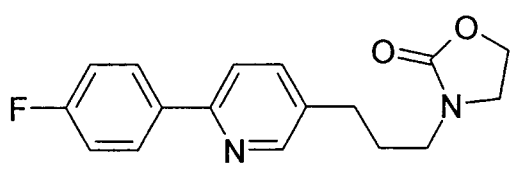


Se hicieron reaccionar 20,36 mg (0,24 mmol) de ácido ciclopropanocarboxílico y 49,94 mg (0,21 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina de manera análoga al ejemplo 47, Rendimiento: 15 mg.

MS: $M+H^+$ = 301,2.

Ejemplo 49

3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

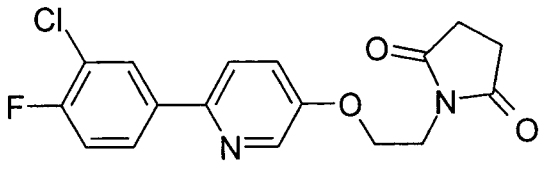


El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 12b). Rendimiento: 22 mg.

MS: $M+H^+$ = 301,0.

Ejemplo 50

1-(2-(6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético



a) 1-(2-(6-Bromopiridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona

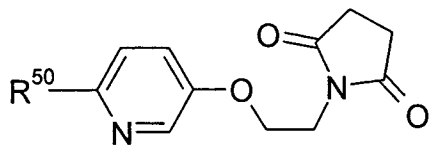
Se disolvieron 10 g (58 mmol) de 3-hidroxi-6-bromopiridina en 40 ml de DMF y se trató con 2,76 g (69 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 20 mg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se trató con 16,53 g (74,8 mmol) de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil éster del ácido metanosulfónico y se calentó a 100°C durante 3 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. El material restante se purificó por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 98:2) seguido de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%) para producir 10,8 g del compuesto del título.

b) 1-(2-(6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

Se disolvieron 150 mg (0,5 mmol) de 1-(2-(6-bromopiridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, 96 mg (0,55 mmol) de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico y 152 mg (0,5 mmol) de fluoruro de cesio en una atmósfera de argón en 5 ml de una mezcla de 2 partes de 1,2-dimetoxietano absoluto y 1 parte de metanol absoluto y se trataron con 34,2 mg (0,09 mmol) de tetraquis(trifenilfosfano)paladio. La mezcla se calentó durante 3 min a 150°C en un reactor de microondas (Smith Synthesizer, Personal Chemistry), el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo. La solución se extrajo una vez con una solución de hidrogenocarbonato sódico, se secó y se evaporó a sequedad. El material restante se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 42 mg (24%).

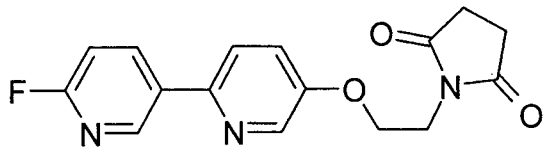
^{1}H RMN (D_6-DMSO): δ (ppm) = 2,65 (s, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,50 - 7,65 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H).
MS: $M+H^+$ = 349.
Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (método A de HPLC).

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 50, reemplazando el ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico empleado en la etapa b) con el ácido borónico respectivo de fórmula R^{50}-$B(OH)_2$, se prepararon las 1-(2-(6-R^{50}-piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-dionas de los ejemplos 51 a 87 que son compuestos de fórmula Ie en la que el grupo aromático o heteroaromático R^{50} es como se especifica en la tabla 1.

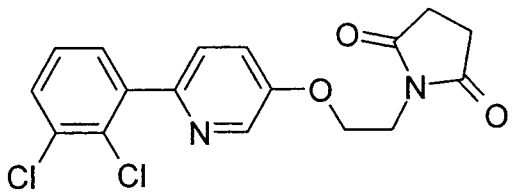


Ie

Los compuestos de los ejemplos 51 a 87 se obtuvieron en forma de sus sales de ácido trifluoroacético. Los nombres de los compuestos preparados se obtienen reemplazando el identificador R^{50} en el nombre general 1-(2-(6-R^{50}-piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona de los compuestos de fórmula Ie por el significado de R^{50} dado en la tabla 1 y opcionalmente permitiendo una modificación del nombre de acuerdo con las reglas de nomenclatura. Por ejemplo, en el caso del ejemplo 51, en el que R^{50} es 6-fluoropiridin-3-ilo, el compuesto preparado de esta manera de fórmula If



If



Ig

es 1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, que también puede denominarse como 1-(2-(6'-fluoro-[2,3']bipiridinil-5-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona; sal del ácido trifluoroacético o 1-(2-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, y en el caso del ejemplo 60 el compuesto preparado de fórmula Ig es 1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloxi))etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, y en el caso de ejemplo 64 el compuesto preparado es 1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-iloxi))etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, que también puede denominarse como 3-(5-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético. Los tiempos de retención de HPLC dados en la tabla 1 se determinaron de acuerdo con el método A de HPLC.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula Ie

Ejemplo Nº	R^{50}	MS $M+H^+$	Tiempo de retención de HPLC (min)
51	6-fluoropiridin-3-ilo	316	1,45
52	4-metiltiofen-2-ilo	317	1,64
53	3,4,5-trifluorofenilo	351	1,77
54	3-trifluorometoxifenilo	381	1,77

Ejemplo Nº	R^{50}	MS $M+H^+$	Tiempo de retención de HPLC (min)
55	2-trifluorometoxifenilo	381	1,66
56	6-metoxipiridin-3-ilo	328	1,38
57	piridin-3-ilo	298	0,61
58	quinolin-8-ilo	348	1,32
59	4-trifluorometoxifenilo	381	
60	2,3-diclorofenilo	365	1,75
61	2,4-difluorofenilo	333	1,66
62	3,4-dimetoxifenilo	357	1,38
63	4-cianofenilo	322	1,66
64	3-cianofenilo	322	1,65
65	naftalen-2-ilo	347	1,70
66	naftalen-1-ilo	347	1,57
67	3-acetilaminofenilo	354	1,33
68	2-trifluorometilfenilo	365	1,69
69	4-trifluorometilfenilo	365	1,81
70	3,5-diclorofenilo	365	1,87
71	3-trifluorometilfenilo	365	1,75
72	4-metilsulfonilaminofenilo	390	1,29
73	3,4-difluorofenilo	333	1,74
74	3,5-difluorofenilo	333	1,78

Ejemplo Nº	R^{50}	MS $M+H^+$	Tiempo de retención de HPLC (min)
75	4-terc-butilfenilo	353	1,72
76	4-etoxifenilo	341	1,53
77	2-fluoropiridin-3-ilo	316	1,43
78	2,5-difluorofenilo	333	
79	4-dimetilaminofenilo	340	1,32
80	3-cloropiridin-4-ilo	332	1,39
81	3-metilsulfonilaminofenilo	390	1,32
82	5-cianotiofen-2-ilo	328	1,70
83	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	316	1,26
84	3-fluoropiridin-4-ilo	316	
85	4-fluoro-2-metilfenilo	329	1,37
86	4-fluoro-3-metilfenilo	329	1,36
87	pirimidin-5-ilo	299	0,96

Datos de muestra de ^{1}H RMN de los compuestos de fórmula Ie (determinados en D_6-DMSO):

Ejemplo 60 : δ (ppm) = 2,65 (s, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 73 : δ (ppm) = 2,65 (s, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

Ejemplo 86 : δ (ppm) = 2,28 (s, 3 H) 2,65 (s, 4 H), 3,78 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 7,20 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

Determinación de la actividad biológica

A) Activación de la transcripción de la eNOS

La activación de la transcripción de la eNOS se midió como se describe con detalle por Li et al., "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endotelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630. En resumen, se clonó un fragmento de 3,5 kB de longitud en posición 5' del codón de iniciación del gen eNOS, se secuenció y se clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga para controlar la activación del promotor de la eNOS por la actividad del gen indicador. Para ensayar los compuestos se usó una línea de células endoteliales humanas transfectada de manera estable y que expresaba esta construcción de promotor-indicador. Las células se incubaron durante 18 h con los compuestos.

Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) estéril. Se permitió una concentración final de DMSO al 0,5% en medio completo. La inducción de la expresión del gen indicador en estas células se midió usando un sistema de ensayo de luciferasa convencional (Promega, Nº de Cat. E150) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se comparó la inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos con la de las células incubadas con disolvente solo. La relación de las dos actividades (relación de inducción de transcripción, TIR) se representó como una función de la concentración de compuesto. Típicamente, los valores de TIR empezaron a bajas concentraciones a una relación de 1, indicando la ausencia de efecto del compuesto, y se extendieron hasta un valor máximo de TIR, TIR(max), que indica el aumento de la transcripción de la eNOS. Los valores de CE_{50} de las relaciones de inducción de la transcripción como una función de la concentración de compuesto se determinaron gráficamente.

Numerosos compuestos de la presente invención se ensayaron por el ensayo descrito anteriormente y se descubrió que aumentaban la transcripción de proteínas. Generalmente, los compuestos ensayados presentaban valores de CE_{50} menores de aproximadamente 50 µM. Los compuestos preferidos, incluyendo los compuestos de los ejemplos 7, 17, 34, 64 y 66, por ejemplo, presentaban valores de CE_{50} de aproximadamente 5 µM a aproximadamente 0,5 µM. Los compuestos

más preferidos, incluyendo los compuestos de los ejemplos 18, 25, 50, 52, 86, por ejemplo, presentaban valores de CE_{50} menores de aproximadamente 0,5 µM.

El efecto de los compuestos sobre la transcripción de la eNOS se confirmó en un segundo ensayo basándose en la detección de proteínas eNOS. Se aislaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) primarias y se cultivaron de acuerdo con procedimientos convencionales. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y el efecto sobre la expresión de la proteína eNOS se determinó por un procedimiento de transferencia de Western cuantitativo. Después de la incubación con el compuesto, las células HUVEC se lisaron en tampón de lisis enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, SDS al 1% e inhibidores de proteasa. El lisado se sometió a una electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante convencional y se transfirió a membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratories, UK) y un anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una proteína eNOS específica y se cuantificó basándose en un método de detección de qumiofluorescencia.

El efecto de los compuestos de las fórmulas I y Ia también pueden investigarse en los siguientes modelos animales (los experimentos con animales se realizan de acuerdo con la ley de protección de animales alemana y las directrices para el uso de animales experimentales proporcionadas por la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de los Institutos de la Salud Nacionales de Estados Unidos).

Animales y tratamiento (experimentos B - D)

Se usan ratones con deficiencia de ApoE y eNOS (fondo C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen de 10 a 12 semanas de edad y pesan de 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividen en 4 grupos (control apoE, n = 10 a 12; apoE con compuestos de ensayo, n = 10 a 12; control de eNOS, n = 10 a 12; eNOS con compuestos de ensayo, n = 10 a 12) y reciben un pienso convencional de roedores (que contiene 4% de grasa y 0,001% de colesterol; en el grupo denominado grupo de placebo en lo sucesivo) o un

pienso convencional para roedores + compuesto de ensayo (10 ó 30 mg/kg/día p.o.).

B) Efecto anti-hipertensivo en ratones knockout para ApoE

Se determina la presión sanguínea en ratones conscientes usando un sistema de manguito en la cola (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de los ratones deficientes en ApoE y los ratones deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, la presión sanguínea se compara con los resultados obtenidos con un tratamiento de placebo.

C) Inhibición de la formación de la neoíntima y aterogénesis (manguito de arteria femoral)

Después de un tratamiento de 3 días de ratones con deficiencia de ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/día en el pienso), los animales se anestesian con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguido de una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se pone un manguito alrededor de la arteria femoral como se describe en Moroi et al. (J Clin. Invest. 101 (1998) 1225). En resumen, se disecciona la arteria femoral izquierda. Se pone un manguito de polietileno no oclusivo de 2,0 mm hecho de un tubo de PE 50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) alrededor de la arteria y se ata en su sitio con dos suturas 7-0. La arteria femoral derecha se aísla de los tejidos circundantes, pero no se pone ningún manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo se continúa durante 14 días después de la cirugía. Después, los animales se sacrifican. Se coge la aorta para la determinación de las expresiones de la eNOS vascular por transferencia de western cuantitativa. Se recogen las dos arterias femorales, se fijan en formalina y se incluyen en parafina. Se cortan 20 secciones transversales (de 10 µm) de la porción con manguito de la arteria femoral izquierda y del segmento correspondiente de la arteria derecha. Las secciones se someten a tinción convencional con hematoxilina y eosina. Los análisis morfométricos se realizan usando un programa informático de análisis de imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada sección transversal, se determinan el área del lumen, la neoíntima y la media. Para este fin, la neoíntima se define como el área entre el lumen y la lámina elástica interna y la

media se define como el área entre la lámina elástica interna y externa. La relación entre el área de la neoíntima y el área de la media se expresa como la relación neoíntima/media. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo de placebo.

D) Prevención de la formación de placas ateroscleróticas en el tratamiento crónico

Se tratan ratones con deficiencia de ApoE durante 16 semanas con el compuesto respectivo en el pienso y finalmente se sacrifican. Se retiran las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se incluyen en parafina. La formación de placas se mide por medio 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 del compuesto respectivo sobre la expresión de eNOS vascular, en este experimento se usan arterias femorales. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo de placebo.

D) Mejora de la función coronaria en ratones enfermos con deficiencia de ApoE

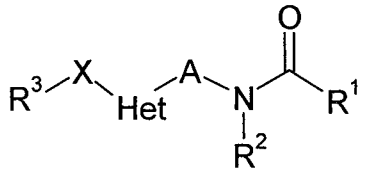
En los experimentos se usan ratones C57BL/6J de tipo silvestre macho viejos (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en apoE (fondo C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de edad y que pesan de 28 a 36 g. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6J, n = 8; control de apoE, n = 8; apoE con el compuesto respectivo, n = 8) y reciben durante 8 semanas un pienso convencional para roedores (que contiene 4% de grasa y 0,001% de colesterol) o un pienso convencional para roedores + el compuesto respectivo (30 mg/kg/día p.o.). Los ratones se anestesian con pentobarbitona sódica (100 mg/kg i.p.), y los corazones se escinden rápidamente y se ponen en tampón de perfusión enfriado con hielo. La aorta se canula y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Germany) que se inicia inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los corazones se someten a perfusión de una manera retrógrada con tampón bicarbonato de Krebs modificado, equilibrado con 95% de O_2 y 5% de CO_2 y mantenido a 37,5°C. Se pasa un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar en el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice por 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 el corazón se pasa al modo de trabajo con una presión constante antes de la carga de 10 mm de Hg y una presión de después de la carga de 60 mm de Hg. El flujo de salida aórtico y el flujo de entrada auricular se miden continuamente usando sondas de flujo ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando un software especializado (HEM, Notocord).

Los corazones se dejan estabilizar durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden durante el estado estacionario y durante la carga de volumen y presión. Se construyen curvas de la función del ventrículo izquierdo variando la presión antes de la carga. Para la adquisición de las curvas de pre-carga, la presión después de la carga se establece a 60 mm de Hg y antes de la carga se ajusta en 5 mm de Hg en etapas durante un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Los corazones se dejan estabilizar en condiciones basales entre las cargas de presión y volumen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



I

en la que

A se elige entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$, donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O y NH;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino

(C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y (C_1-C_4)-alquil-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y (alquil (C_1-C_4))-CO-;

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_4))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos

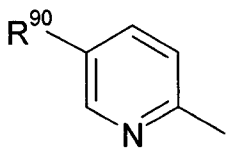
entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{13} son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0, 1 ó 2, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

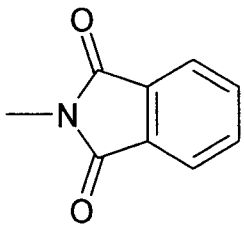
en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos;

con la condición de que el grupo -N(R^2)-CO-R^1 no puede ser un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo sin sustituir o un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo sin sustituir si simultáneamente el grupo R^3-X-Het- es un grupo de fórmula



donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte de la posición 2 del anillo piridina, y en la que R^{90} se elige entre imidazol-1-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, pirazin-2-ilo y pirazol-3-ilo pudiendo estar todos sustituidos con alquilo (C_1-C_4), y que pueden estar sustituidos en el anillo piridina con hasta cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4) y halógeno;

y con la condición de que el grupo -N(R^2)-CO-R^1 no puede ser un grupo 1,3-dioxoisoindol-2-ilo de fórmula



donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte del átomo de nitrógeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde
R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y tiofenilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde
R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde
A se elige entre -CH_2-CH_2-CH_2- y -Y-CH_2-CH_2- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

X se elige entre un enlace directo y O;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo;

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es un enlace directo, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo,

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde Het es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^5 iguales o ;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

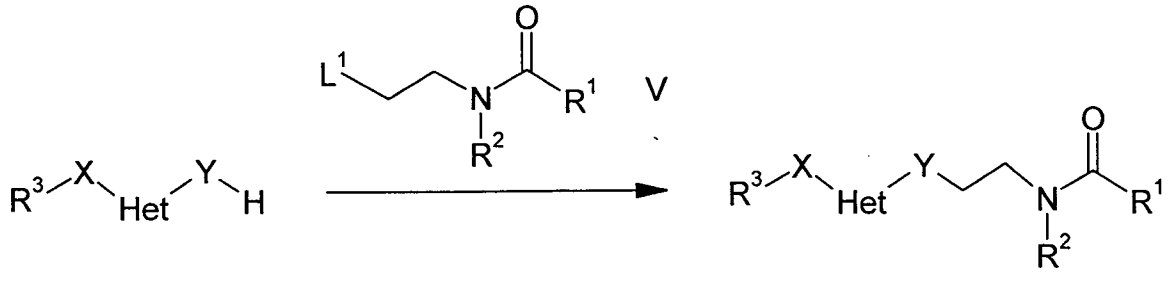
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, elegido entre

1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,
4-(3-(6-(2-clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-2-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)azetidin-2-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidina-2,4-diona,
3-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona,
1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrol-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,

1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)-1H-piridin-2-ona,
1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,
3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona,
1-(2-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-metiltiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-etoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-cloropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(5-cianotiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,

1-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, y
1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde A es -Y-CH_2-CH_2- (compuesto de fórmula Ib), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V,

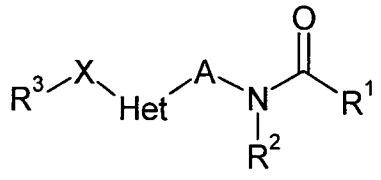


donde Het, X, Y, R^1, R^2 y R^3 se definen como en las reivindicaciones 1 a 9 y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, y L^1 es un grupo saliente nucleófilamente sustituible.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

12. Una composición farmacéutica, que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un compuesto de fórmula Ia,



Ia

en la que

A se elige entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O, S, NH y N(alquilo (C_1-C_4)), o X está ausente y en este caso el grupo fenilo, naftalenilo o un grupo heteroarilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het;

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_3-C_{10}), alquinilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, naftalenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde los grupos alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquenilo (C_3-C_{10}) y alquinilo (C_3-C_{10}) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y los grupos C_nH_{2n} pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), y todos los grupos fenilo, naftalenilo y heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,

o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones

adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, (alquil (C_1-C_6))-SO_2NH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2-, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_6), flúor y oxo;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), fenil-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2-, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^6 se elige entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_6), alquilmercapto (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi(C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN y CF_3;

R^7 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2-, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_6))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO- y heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_6))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_6))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{13} son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0, 1, 2 ó 3, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, angina Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, fallo cardiaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesión endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, función de la memoria restringida o una capacidad restringida de aprendizaje, o para reducir el riesgo cardiovascular de mujeres postmenopáusicas o después de tomar anticonceptivos.

15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, donde en el compuesto de fórmula Ia o una sal fisiológicamente aceptable del mismo
A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;
Het se elige entre piridindiilo y tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;
X es un enlace directo.

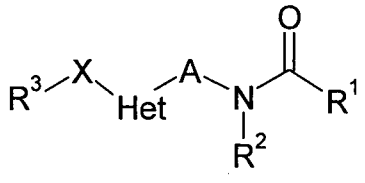
16. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, donde el compuesto de fórmula Ia es un compuesto de fórmula I como se ha definido en

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

RESUMEN

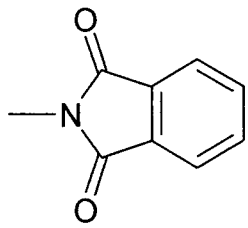
AMIDAS SUSTITUIDAS CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS

La presente invención se refiere a N-alquilamidas de fórmula I,



I

en la que A, Het, X, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que modulan la transcripción de la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Específicamente, los compuestos de fórmula I regulan positivamente la expresión de la enzima NO sintasa endotelial y pueden aplicarse en condiciones en las que se desea una expresión aumentada de dicha enzima o un nivel de NO aumentado o la normalización de un nivel de NO disminuido. La invención también se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula I, a composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos y al uso de compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial o para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis, trombosis, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión e insuficiencia cardiaca, por ejemplo.



donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte del átomo de nitrógeno;

y con la condición de que el compuesto de la fórmula I no pueda ser 2-amino-6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilamino)-4-fenilpiridina-3,5-dicarbonitrilo, 2-amino-4-(3-hidroxifenil)-6-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)piridina-3,5-dicarbonitrilo, 2-metil-6-oxo-5-(2-(2-(2-oxo-3-trifluorometil-1(2H)-piridinil)etil)-1,3-tiazol-4-il)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxilato de etilo ó 1-(2-(3,5-dicloro-6-fluoro-4-(4-hidroxi-3-isopropilfenoxi)piridin-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y tiofenilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

A se elige entre -CH_2-CH_2-CH_2- y -Y-CH_2-CH_2- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo, tiazoldiilo, oxazoldiilo, imidazoldiilo y tiofenodiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes y donde uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo imidazoldiilo tiene un grupo elegido entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

X se elige entre un enlace directo y O;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo;

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es un enlace directo, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo,

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno del anillo que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR^{12}, O y S, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4) y CF_3;

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo,

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

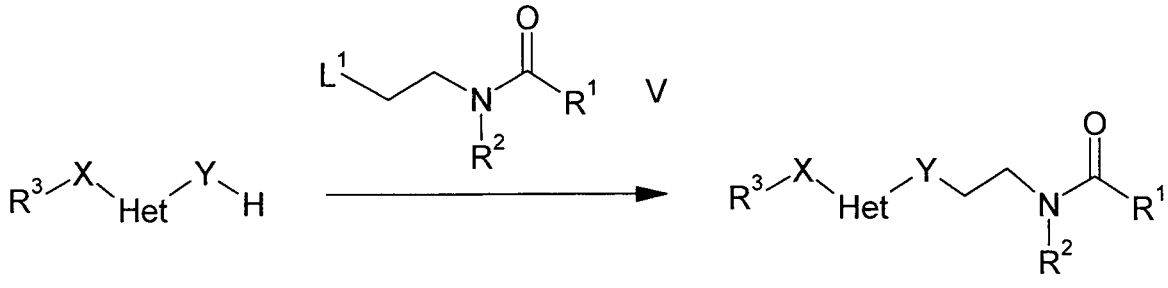
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde Het es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^5 iguales ;
o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, elegido entre
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,

4-(3-(6-(2-clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,
4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-ona,
1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-2-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)azetidin-2-ona,
1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
3-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidina-2,4-diona,
3-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona,
1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrol-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)-1H-piridin-2-ona,
1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,
3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona,
3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona,
1-(2-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-metiltiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,

1-(2-(6-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-etoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-cloropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(5-cianotiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
1-(2-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, y
1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona,
o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde A es -Y-CH_2-CH_2- (compuesto de fórmula Ib), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V,



IV

V

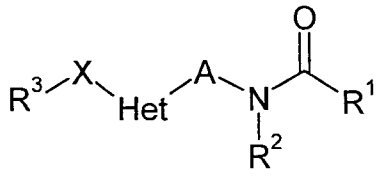
Ib

donde Het, X, Y, R^1, R^2 y R^3 se definen como en las reivindicaciones 1 a 9 y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, y L^1 es un grupo saliente nucleófilamente sustituible.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

14. Una composición farmacéutica, que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. El uso de un compuesto de fórmula Ia,



Ia

en la que

A se elige entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O, S, NH y N(alquilo (C_1-C_4)), o X está ausente y en este caso el grupo fenilo, naftalenilo o un grupo heteroarilo que representa el grupo R^3 está condensado con el grupo Het;

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre sí entre alquilo (C_1-C_{10}), alquenilo (C_3-C_{10}), alquinilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, naftalenil-C_nH_{2n}- y heteroaril-C_nH_{2n}-, y R^2 puede ser además hidrógeno, donde los grupos alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquenilo (C_3-C_{10}) y alquinilo (C_3-C_{10}) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^6 iguales o diferentes, y los grupos C_nH_{2n} pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre flúor y alquilo (C_1-C_4), y todos los grupos fenilo, naftalenilo y heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes R^7 iguales o diferentes,
o R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar

sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, (alquil (C_1-C_6))-SO_2NH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2-, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_6), flúor y oxo;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), fenil-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2-, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^6 se elige entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_6), alquilmercapto (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi(C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN y CF_3;

R^7 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2-, (alquil (C_1-C_6))$NHSO_2$-, di(alquil (C_1-C_6))NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_3)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_6) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_3) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_6), NH_2, alquilamino (C_1-C_6), di(alquil (C_1-C_6))amino, (alquil (C_1-C_6))-CONH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-,

COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, SF_5, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_6)-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_6))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO- y heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_6))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_6))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{13} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4), donde todos los grupos R^{13} son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S;

n es 0, 1, 2 ó 3, donde todos los números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial.

16. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, angina Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, fallo cardiaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesión endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, función de la memoria restringida o una capacidad restringida de aprendizaje, o para reducir el riesgo cardiovascular de mujeres postmenopáusicas o después de tomar anticonceptivos.

17. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, donde en el compuesto de fórmula Ia o una sal fisiológicamente aceptable del mismo

A se elige entre $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$ donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het se elige entre piridindiilo y tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

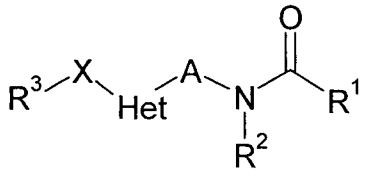
X es un enlace directo.

18. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, donde el compuesto de fórmula Ia es un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

RESUMEN

AMIDAS SUSTITUIDAS CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS

La presente invención se refiere a N-alquilamidas de fórmula I,



I

en la que A, Het, X, R^1, R^2 y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que modulan la transcripción de la óxido nítrico (NO) sintasa endotelial y son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Específicamente, los compuestos de fórmula I regulan positivamente la expresión de la enzima NO sintasa endotelial y pueden aplicarse en condiciones en las que se desea una expresión aumentada de dicha enzima o un nivel de NO aumentado o la normalización de un nivel de NO disminuido. La invención también se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula I, a composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos y al uso de compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial o para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis, trombosis, enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión e insuficiencia cardiaca, por ejemplo.

293

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DE2005/029	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2006/005706	International filing date *(day/month/year)* 14.06.2006	Priority date *(day/month/year)* 28.06.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/06		
Applicant SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 8 sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
2007-01-22	19.10.2007
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Stroeter, Thomas Telephone No. +49 89 2399-8088

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/005706

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-116	as originally filed

Claims, Numbers

1(part), 4(part), 7(part), 11(part), 15(part)	as originally filed
1(part), 2, 3, 4(part), 5, 6, 7(part), 8-10, 11(part), 12-14, 15(part), 16-18	received on 22.01.2007 with letter of 19.01.2007

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2006/005706

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	8, 9, 11, 17
	No:	Claims	1-7, 10, 12-16, 18
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	8, 9, 11, 17
	No:	Claims	1-7, 10, 12-16, 18
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-18
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/EP2006/005706

Re Item I
Basis of the report

The claims 1-16 as originally filed (as well as present claims 1-18) encompass an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds claimed, see the present examples. The non-compliance with the substantive provisions was to such an extent, that a meaningful search of the whole claimed subject-matter could not be carried out. The extent of the search was consequently limited: The search of claims 1-9 as originally filed (and related claims 10-12) was completely carried out for those compounds of formula I wherein the restricted definitions given in dependent claim 6 (Het= pyridinediyl or thiazolediyl) are applied. The extent of the search of the broader second medical use claims 13-16 as originally filed was limited to those compounds wherein Het = pyridinediyl or thiazolediyl, A= three-membered and X is a bond in view of the present examples.

In view of the incomplete search the following findings are only on subject-matter that has been searched.

Re Item V
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 The present application is directed to heteroarylalkyl, heteroaryloxyalkyl, heteroarylaminoalkyl and heteroarylthioalkyl amides being endothelial NO synthase modulators which are useful in the treatment of a various diseases such as cardiovascular diseases, stroke, thrombosis, hypertension, osteoporosis and others.

2 Reference is made to the following prior art documents. The given numbering will be adhered to in the rest of the procedure:
D1: WO 02/070520 A (BAYER AG) 12 September 2002
D2: WO 2004/060890 A (AMGEN INC) 22 July 2004
D3: WO 03/094845 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMP) 20 November 2003
D4: WO 2004/014842 A (AVENTIS) 19 February 2004

D5: US 2003/055093 A1 (STROBEL HARTMUT ET AL) 20 March 2003

3 The compounds of example 51 of D2 and of example 83 of D3 falling under the scope of present formula I of claim 1 are no longer novelty-destroying due to the newly introduced disclaimer which disclaims certain specific compounds of D1-D3. However, this disclaimer is not sufficient to render the present claims novel over D1 since the teaching of this document is not limited to the example compounds such as compounds 21 and 25 therein. The fact that this document is an "accidental disclosures" merely allows the use of an disclaimer as a mean to restore novelty but does not change the requirement that the whole overlap with any claimed subject-matter of this prior art has to be removed, i.e. the overlap with compound claim 4 of D1 (it is acknowledged that claims 1-3 of D1 are not relevant in accordance with the Applicants findings forwarded with letter of 19.01.2007).

Thus, at present, claims 1-7, 10 and 12-16 and 18 do not appear to be novel according to Art. 33(2) PCT whereas the compound claims 8, 9 and 11 are novel since in these claims either phenyl group R^3 is substituted with a substituent different from OH (present claim 8) or group R^5 is different from NH_2 and CN (present claim 9). Novelty can also be confirmed for the second medical use claimed in present claims 17 being drawn to compounds of formula Ia wherein Het = pyridinediyl or thiazolediyl, X is a bond and A is three-membered.

4 No endothelial NO synthase modulators have been described in the prior art which are of the type Aryl/Heteroaryl-Heteroaryl-linker-N-C(=O). The amides revealed in closest prior art documents D4 or D5 are structurally considerably different and as such, in principle, the provision of the presently claimed compounds is not obvious for the skilled person wanting to provide alternative ENOS modulators. However, it is not credible in view of the tested examples that all embodiments embraced by the scope of present claims do exhibit the stated pharmacological effect and as such solve the problem posed: The breadth of the present application should be such that it can be assumed that all the comprised possibilities actually solve the present problem.

The examples appear to solve the problem and it is apparent that they have at least the following characteristics:

- X is a bond
- Het is pyridindiyl or thiazoldiyl
- A is CH_2-CH_2-CH_2 or Y-CH_2-CH_2

It appears that those definitions are essential to the activity profile of the present compounds and thus the present claims should have been restricted accordingly, let alone in view of the findings under item I. However, the present claims that were found novel under item 3, i.e. claims 8, 9, 11 and 17 are inventive and thus in accordance with the requirements of Article 33(3) PCT.

5 The subject-matter of the present set of claims 1 to 18 is industrially applicable and thus in accordance with the requirements of Article 33(4) PCT.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(Artículo 36 PCT y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o del agente DE2005/029	**PARA ACCIÓN ADICIONAL**	Véase formulario PCT/IPEA/416
Solicitud internacional nº PCT/EP2006/005706	Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)* 14.06.2006	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 28.06.2005
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV. C07D401/06		
Solicitante SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH		

1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 8 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
   a. ☒ *(remitido al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 8 hojas. descritas a continuación:
      ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (*remitido únicamente a la Oficina Internacional*) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:

☒	Recuadro I	Base de la opinión
☐	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la solicitud internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar Internacional	Fecha de terminación del presente informe
22.01.2007	19.10.2007
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Stroeter, Thomas Tel. +49 89 2399-8088

300

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional nº
PCT/EP2006/005706

Recuadro I. Base del informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha basado

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó
☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 (a) y 23.1(b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4 (a))
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a))

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, páginas:

1-116	como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, Números:

1 (parte), 4 (parte), 7 (parte), 11 (parte), 15 (parte)	como se depositaron inicialmente
1 (parte), 2, 3, 4 (parte), 5, 6, 7(parte), 8-10, 11 (parte), 12-14, 15 (parte), 16-18	recibidas el 22 de enero de 2007 con carta del 19.01.2007

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), véase Recuadro Suplementario Relativo a la Lista de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias *(especificar)*
- ☐ tabla(s) relativa(s)a la lista de secuencias *(especificar)*

4. ☐ Este informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N^{os}
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias *(especificar)*
- ☐ tabla(s) relativa(s)a la lista de secuencias *(especificar)*

* *En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"*

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35 (2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	8, 9, 11, 17
	No:	Reivindicaciones	1-7, 10, 12-16, 18
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	8, 9, 11, 17
	No:	Reivindicaciones	1-7, 10, 12-16, 18
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	1-18
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

véase hoja separada

Re Apartado I

Base del informe

Las reivindicaciones 1-16, tal y como fueron originalmente presentadas (así como las actuales reivindicaciones 1-18), abarcan un número extremadamente grande de posibles compuestos. Sin embargo, la base y la descripción en el sentido del Artículo 6 y 5 PCT se encuentra únicamente para una muy pequeña proporción de los compuestos reivindicados, véanse los presentes ejemplos. La no observancia de las provisiones sustantivas llegó a ser de tal grado que no se pudo llevar a cabo una búsqueda conveniente de toda la materia objeto reivindicada. Por consiguiente, el grado de búsqueda quedó limitado: la búsqueda de las reivindicaciones 1-9, tal y como fueron originalmente presentadas (y las reivindicaciones 10-12 relacionadas) se llevó a cabo por completo para aquellos compuestos de la fórmula I en los que se aplican las definiciones limitadas dadas en la reivindicación 6 dependiente (Het = piridindiílo o tiazoldiílo). El grado de búsqueda del segundo uso médico más amplio en las reivindicaciones 13-16 tal como fueron originalmente presentadas quedó limitado a aquellos compuestos en donde Het = piridindiílo o tiazoldiílo, A = de tres miembros, y X es un enlace a la vista de los presentes ejemplos.

A la vista de la búsqueda incompleta, los siguientes hallazgos son solamente en materia objeto que ha sido investigada.

Re Apartado V

Declaración motivada con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración.

1 La presente solicitud está dirigida a heteroarilalquil, heteroariloxialquil, heteroarilaminoalquil y heteroariltioalquil-amidas que son moduladores de la NO sintasa endotelial que son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, tales como trastornos cardiovasculares, apoplejía, trombosis, hipertensión, osteoporosis y otras.

2 Se hace referencia a los siguientes documentos de la técnica anterior. La numeración dada quedará incluida en el resto del procedimiento:

D1: WO 02/070520 A (BAYER AG) 12 Septiembre 2002
D2: WO 2004/060890 A (AMGEN INC) 22 Julio 2004
D3: WO 03/094845 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMP) 20 Noviembre 2003
D4: WO 2004/014842 A (AVENTIS) 19 Febrero 2004

D5: US 2003/055093 A1 (STROBEL HARTMUT ET AL) 20 Marzo 2003

3 Los compuestos del ejemplo 51 de D2 y del ejemplo 83 de D3 que caen bajo el alcance de la presente fórmula I de la reivindicación 1 ya no destruyen la novedad debido al disclaimer recientemente introducido que deja de reivindicar determinados compuestos específicos de D1-D3. Sin embargo, este disclaimer no es suficiente para hacer que las presentes reivindicaciones sean nuevas frente a D1, ya que la enseñanza de este documento no queda limitada a los compuestos del ejemplo tales como los compuestos 21 y 25. El hecho de que este documento sea unas "descripciones accidentales" permiten meramente el uso de un disclaimer como medio para restaurar la novedad, pero no cambia el requisito de tener que eliminar todo aquello que se solape con cualquier materia objeto reivindicada de esta técnica anterior, es decir, el solapamiento con el compuesto de la reivindicación 4 de D1 (se reconoce que las reivindicaciones 1-3 de D1 no son relevantes de acuerdo con los hallazgos de la solicitante proporcionados con su carta del 19.01.2007).

Así, actualmente, las reivindicaciones 1-7, 10 y 12-16 y 18 no parecen ser nuevas de acuerdo con el Artículo 33(2) PCT, mientras que las reivindicaciones 8, 9 y 11 de compuestos son nuevas, ya que en estas reivindicaciones cualquier grupo fenilo R^3 está sustituido con un sustituyente diferente de OH (actual reivindicación 8) o el grupo R^5 es diferente de NH_2 y CN (actual reivindicación 9). La novedad también se puede confirmar para el segundo uso médico reivindicado en las presentes reivindicaciones 17 que están dirigidas a compuestos de la fórmula Ia en donde Het = piridindiílo o tiazoldiílo, X es un enlace y A es de tres miembros.

4 En la técnica anterior no se han descrito moduladores de NO sintasa endotelial que no sean del tipo arilo/heteroaril-heteroaril-enlazador-N-C(=O). Las amidas reveladas en los documentos de la técnica anterior más próximas D4 o D5 son estructuralmente diferentes de manera considerable y, como tales, en principio, la provisión de los compuestos actualmente reivindicados no es obvia para una persona experta que desee proporcionar moduladores de ENOS alternativos. Sin embargo, no es creíble a la vista de los ejemplos sometidos a ensayo que todas las realizaciones abarcadas por el alcance de las presentes reivindicaciones exhiban el efecto farmacológico establecido y como tal resuelvan el problema planteado: La amplitud de la presente solicitud debería ser tal que se pueda asumir que todas las posibilidades comprendidas resuelvan realmente el presente problema.

Los ejemplos parecen resolver el problema y es evidente que tienen al menos las siguientes características:

- X es un enlace
- Het es piridindiílo o tiazoldiílo
- A es CH_2-CH_2-CH_2 o Y-CH_2-CH_2

Parece ser que esas definiciones son esenciales para el perfil de actividad de los presentes compuestos y, así, las presentes reivindicaciones deberían ser limitadas de manera correspondiente, por sí solo a la vista de los hallazgos bajo el Apartado I. Sin embargo, se encontró que las presentes reivindicaciones son nuevas bajo el Apartado 3, es decir, las reivindicaciones 8, 9, 11 y 17 tienen carácter inventivo y, así, están de acuerdo con los requisitos del Artículo 33(3) PCT.

5 La materia objeto del presente juego de reivindicaciones 1 a 18 es industrialmente aplicable y, así, está de acuerdo con los requisitos del Artículo 33(4) PCT.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
25 July 2007 (25.07.2007)

Applicant's or agent's file reference
DE2005/029

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/005706

International filing date *(day/month/year)*
14 June 2006 (14.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

State of Nationality: FR
State of Residence: FR
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **HARTMUT STROBEL; GERHARD ZOLLER; PAULUS WOHLFART; DAVID WILLIAM WILL**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) **Nº Prioridad**	32) **Fecha**	(33) **País**
	05013870.0	**28/06/2005**	**EP**

(85) Fecha inicio fase nacional: 22 de julio de 2007
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **14/06/2006**
N° de solicitud **PCT/EP2006/005706**

(87) Publicación internacional
Fecha: **04/01/2007**
N° publicación: **WO 2007/000246 A1**

(54) Titulo: **AMIDAS SUSTITUIDAS CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) Nº Prioridad 32) Fecha (33) País
05013870.0 **28/06/2005** **EP**

(51) int. Cl.:

(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **HARTMUT STROBEL Y OTROS**

(74) Apoderado: **LUIS PATIÑO**

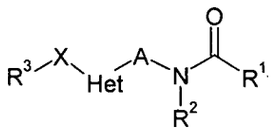
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/01/2008
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **14/06/2006**
Nº de solicitud **PCT/EP2006/005706**

(87) Publicación internacional
Fecha: **04/01/2007**
Nº publicación: **WO 2007/000246 A1**

(54) Titulo: **AMIDAS SUSTITUIDAS CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS**

Reivindicación(es):

Un compuesto de fórmula I,



I

en la que
A se elige entre $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ y $-Y-CH_2-CH_2-$, donde todos los grupos CH_2 pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^4 iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y NR^{11} e Y se une al grupo Het;

Het es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13}, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH_2, O y NH;

R^1 y R^2, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N, NR^{12}, O, S, SO y SO_2 que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO_2 no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R^8 iguales o diferentes;

R^3 se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^4 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y flúor;

R^5 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 y alquil (C_1-C_4)-SO_2-;

R^8 se elige entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_2)-, OH, oxo, alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C_1-C_2) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C_1-C_4), NH_2, alquilamino (C_1-C_4), di(alquil (C_1-C_4))amino, (alquil (C_1-C_4))-CONH-, di(alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_4))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_4))carbonilo-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3, H_2NSO_2- y (C_1-C_4)-alquil-SO_2-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar independientemente sustituidos entre sí con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4);

R^{11} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y (alquil (C_1-C_4))-CO-;

R^{12} se elige entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C_1-C_4))-CO-, cicloalquil (C_3-C_7)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C_1-C_4))-O-CO- y fenil-C_nH_{2n}-O-CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF_3 y alquiloxi (C_1-C_4); ...

308

Industria y Cor
SUPERINTENDI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-136622- -00000-0000
Fecha: 2007-12-27 15:12:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 307

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(✓)
- Descripción de la invención	(X)	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(✓)

COMPLETA (X) 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )

- 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 del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: Claudia M Neva Cortes

Fecha: _____