

07-136622 310

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136622- -00002-0000

Fecha: 2008-02-29 15:34:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 50

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E.

S.

D.

Ref.: Expediente No. 07.136.622

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **AMIDAS SUSTITUIDAS
CON HETEROARILO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR
SATURADO Y SU USO COMO AGENTES FARMACEUTICOS**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 836 notificado el 25 de enero de 2008 atentamente me permito dar repuesta al mismo de la siguiente manera:

Establece el funcionario examinador que:

- "La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante".
- "La solicitud no contiene la traducción de los anexos del IPER del tratado PCT".

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.**

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones, me permito presentar los siguientes documentos.

- Documento de cesión debidamente notariado y legalizado por Apostilla con su respectiva traducción oficial.
- Traducción de los anexos del Reporte de Examen Preliminar Internacional.
- Igualmente, presento copia del capítulo reivindicatorio completo teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en fase internacional (anexos del IPER)

Cumplido así con lo dispuesto, atentamente solicito a Ud. se continúe con el trámite correspondiente a esta solicitud de Patente de Invención.

De la Señora Jefe,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 6161948

Bogotá, D.C., 29 FEB. 2008

G/USER/DEPARTAMENTO DE PATENTES/PATENTES/LUIS PATIÑO/P20180/MEMORIAL FORMA

ASSIGNMENT

Los suscritos
(We, the undersigned)

- 1) Dr. Hartmut Strobels, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
- 2) Dr. Paulus Wohlfart, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
- 3) Dr. Gerhard Zoller, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania
- 4) Dr. David William Will, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, Alemania

Los Inventores son ciudadanos de: 1-3) Alemania; 4) Grand Bretana
(The inventors are citizens of: 1-3) Germany ; 4) United Kingdom)

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

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

Amidas sustituidas con heteroarilo que comprenden un grupo enlazador saturado y su uso como agentes farmacéuticos
y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and

anexidades a favor de **sanofi-aventis**, domiciliada en **174 avenue de France, 75013 Paris, France**
(attachments, to **sanofi-aventis** domiciled in **174 avenue de France, 75013 Paris, France**)

Firma de los cedentes

Firmado en _____
El _____

Signatures of Assignors

Signed at _____
on _____

Inventors:

1st. Hartmut Strobels
(Hartmut STROBEL)

2nd. Paulus Wohlfart
(Paulus WOHLFART)

3rd. Gerhard Zoller
(Gerhard ZOLLER)

4th. David W. Will
(David William WILL)

sanofi-aventis

Elmar-Michael Wein
(Dr. Elmar-Michael Wein)

Signature of Assignee
Signed at **Frankfurt am Main, Germany**
On _____

Firma del Cesionario
Firmado en
el _____

Nummer 100/2008 der Urkundenrolle

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

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

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Handlungsbevollmächtigter Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Dr. Hartmut Strobel, 65835 Liederbach,
3. Dr. Paulus Wohlfart, 64625 Bensheim,
4. Dr. Gerhard Zoller, 61137 Schöneck-Kilianstädten,
5. Dr. David William Will, 65830 Kriftel,

werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

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

Gleichzeitig wird bestätigt, dass Herr Dr. Wein allein zeichnungs- und vertretungsberechtigt ist für die

At the same time it is confirmed that Dr. Wein is entitled to sign and represent in legally binding manner the

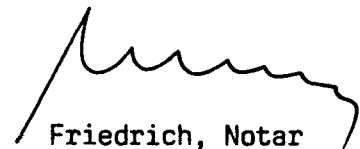
sanofi-aventis in Paris/Frankreich

laut mir vorliegender Vollmacht.

according to the letter of authorization, which is before me.

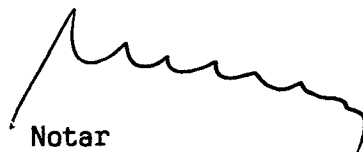
Frankfurt am Main, den 25. Januar 2008




Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR	
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.	13,50 EUR
Gebühr § 150 Kost.O.	13,-- EUR
Steuer 19 %	5,04 EUR
	<u>31,54 EUR</u>
	=====


Notar

APOSTILLE**(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)**

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

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 28.01.08
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 1048
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



K. P. Friedrich
i.V. Franke

Traducción Oficial del Alemán de la autenticación de firmas y de la apostilla que se encuentran adjuntas al documento de CESION mediante el cual los inventores ceden la invención "*Amidas sustituidas con heteroarilo que comprenden un grupo enlazador saturado y su uso como agentes farmacéuticos*" a la compañía sanofi-aventis domiciliada en París, Francia.

Registro Notarial Número 100/2008

El Notario Público confirma que él les preguntó a los participantes acerca de algún eventual impedimento previo en el sentido del Artículo 3 inciso 1 párrafo 1 No. 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas el día de hoy en mi presencia como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domiciliado en Niederhausen,
2. Dr. Hartmut Strobel, domiciliado en 65835 Liederbach,
3. Dr. Paulus Wohlfahrt, domiciliado en 64625 Bensheim,
4. Dr. Gerhard Zoller, domiciliado en 61137 Schöneck-Kilianstädten,
5. Dr. David William Will, domiciliado en 65830 Kriftel.

Todos ellos conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo se confirma que el mencionado Doctor Wein está legalmente autorizado para firmar individualmente de manera vinculante en nombre y representación de la compañía

sanofi-aventis domiciliada en París, Francia,

de conformidad con en el poder que me ha sido presentado.

Frankfurt am Main, 25 de Enero de 2008

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,00 EUROS

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

Impuesto Artículo 150 Disposición Impuestos 13,-- EUROS

19% I.V.A. 5,04 EUROS

Total: 31,54 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario en Frankfurt am Main

(Firma)

APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: Klaus Peter Friedrich
3. En su calidad de: Notario Público nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial: del Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt/Main
6. El día: 28.01.08
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 1048
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: En representación: Franke

Adolf Watzke

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

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 DE2005029	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/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 <u>6</u> 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 <u>8</u> 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 2007-01-22	Date of completion of this report 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	<u>8, 9, 11, 17</u>
	No: Claims	<u>1-7, 10, 12-16, 18</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>8, 9, 11, 17</u>
	No: Claims	<u>1-7, 10, 12-16, 18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	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 ✓

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/005706

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 R³ is substituted with a substituent different from OH (present claim 8) or group R⁵ is different from NH₂ 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:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/005706

- X is a bond
- Het is pyridindiyl or thiazoldiyl
- A is $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ or $\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2$

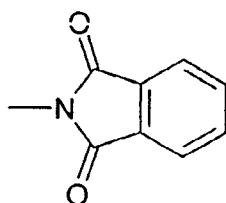
It appears that those definitions are essential to the activity profile of the present compounds and thus the present claims should have been restricted accordingly, let alone in view of the findings under item I. However, the present claims that were found novel under item 3, i.e. claims 8, 9, 11 and 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.

322

120

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



5

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

- 10 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.
- 15

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

- 20 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.

25

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) -

13

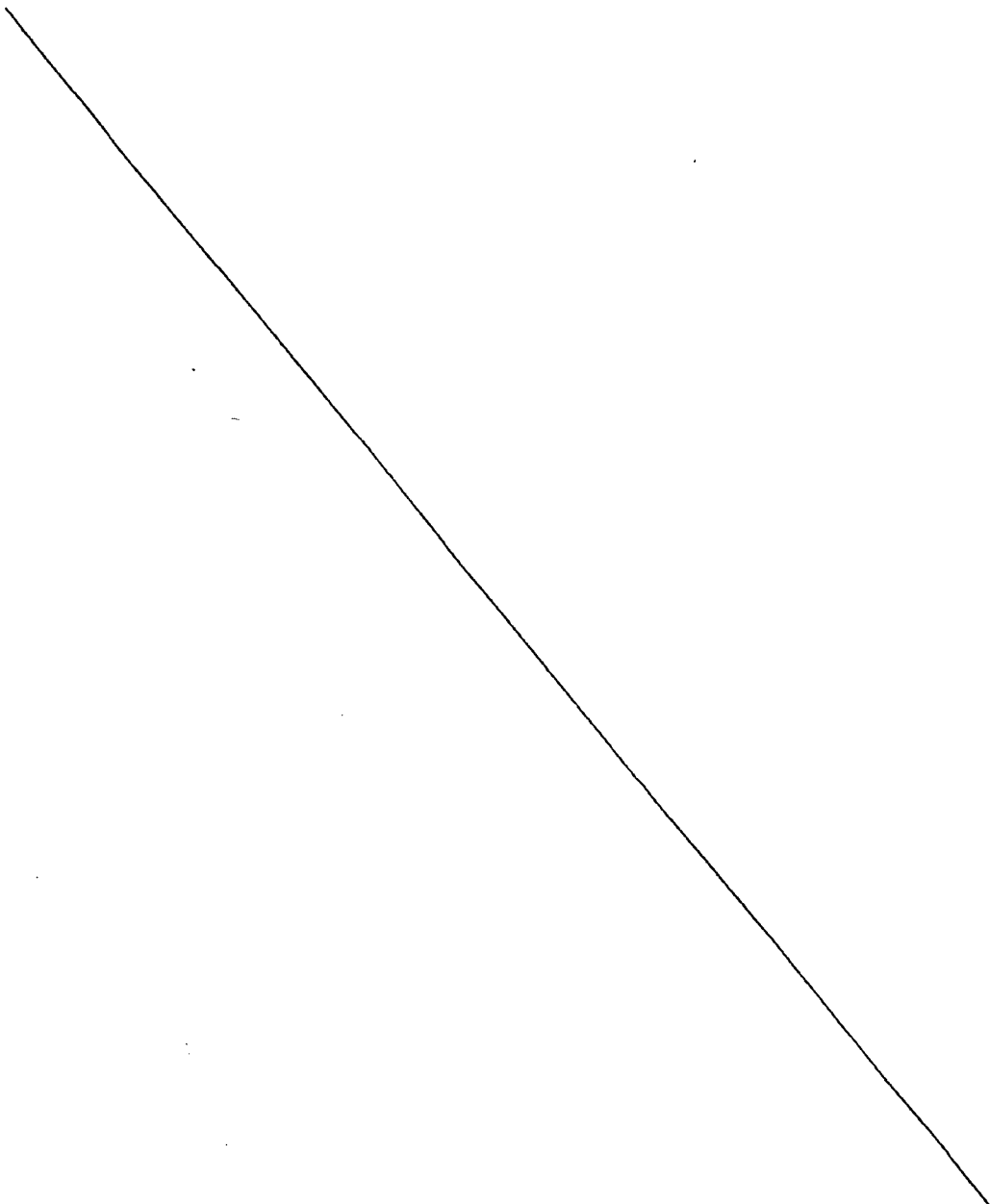
120a

alkyl-, (C₁-C₄)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C₁-C₄)-alkylmercapto, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, CONH₂, CN, CF₃ and (C₁-C₄)-alkyl-SO₂;

or a physiologically acceptable salt thereof.

5

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



alkylmercapto, NH₂, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, ((C₁-C₄)-alkyl)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃ and (C₁-C₄)-alkyl-SO₂-;

R⁸ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and oxo;

5

R¹² is chosen from H and (C₁-C₄)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

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

- 10 A is chosen from -CH₂-CH₂-CH₂- and -Y-CH₂-CH₂- 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 R⁵;

15

X is a direct bond;

- 20 R¹ and R², 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 NR¹², O and S, wherein the ring formed by R¹ and R² and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R⁸;

- 25 R³ is phenyl which is substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₂)-alkyl-, (C₁-C₄)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C₁-C₄)-alkylmercapto, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, CONH₂, CN, CF₃ and (C₁-C₄)-alkyl-SO₂-;

30

R⁵ is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₂)-alkyl-, OH, (C₁-C₄)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C₁-C₄)-

325

123a

alkylmercapto, NH₂, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, ((C₁-C₄)-alkyl)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃ and (C₁-C₄)-alkyl-SO₂-;

R⁸ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and oxo;

5

R¹² is chosen from H and (C₁-C₄)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

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

- 10 A is chosen from -CH₂-CH₂-CH₂- and -Y-CH₂-CH₂- 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 R⁵;

15

X is a direct bond;

- 20 R¹ and R², 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 NR¹², O and S, wherein the ring formed by R¹ and R² and the N-CO group which carries them can be substituted by one or more identical or different substituents R⁸;

- 25 R³ is phenyl which can be substituted by one or more identical or different substituents which are chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyloxy-(C₁-C₂)-alkyl-, (C₁-C₄)-alkyloxy which can be substituted by one or more fluorine atoms, (C₁-C₄)-alkylmercapto, (C₁-C₄)-alkylamino, di((C₁-C₄)-alkyl)amino, CONH₂, CN, CF₃ and (C₁-C₄)-alkyl-SO₂-;

30

R⁵ is chosen from halogen, (C₁-C₄)-alkyl and CF₃;

326

123b

R⁸ is chosen from (C₁-C₄)-alkyl and oxo;

R¹² is chosen from H and (C₁-C₄)-alkyl-;
or a physiologically acceptable salt thereof.

5

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 R⁵; or a physiologically acceptable salt thereof.

10 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,

15 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,

20 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,

25 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,

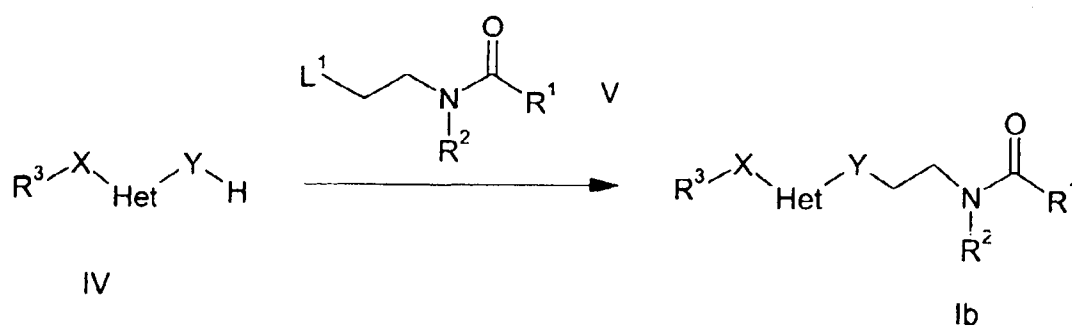
30

17

- 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-acetylamino)phenyl)pyridin-3-yloxy)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione,
5 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,
10 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,
15 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,
20 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.
- 25 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-CH₂-CH₂- (compound of
formula Ib), comprising reacting a compound of the formula IV and a compound of the
formula V,

328

126

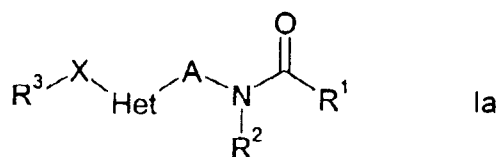


wherein Het, X, Y, R^1 , R^2 and R^3 are defined as in claims 1 to 11 and, in addition, any functional groups can be present in protected form or in the form of precursor groups,
 5 and L^1 is a nucleophilically substitutable leaving group.

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

10 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 15. The use of a compound of the formula 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
 20 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.

- 5 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, 10 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 15 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 20 formula Ia or a physiologically acceptable salt thereof
A is chosen from $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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 25 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 30 physiologically acceptable salt thereof.

330

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: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒</td><td style="width: 20%;">Recuadro I</td><td>Base de la opinión</td></tr><tr><td>☐</td><td>Recuadro II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☐</td><td>Recuadro III</td><td>No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial</td></tr><tr><td>☐</td><td>Recuadro IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Recuadro V</td><td>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</td></tr><tr><td>☐</td><td>Recuadro VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Recuadro VII</td><td>Defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐</td><td>Recuadro VIII</td><td>Observaciones relativas a la solicitud internacional</td></tr></table>			☒	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
☒	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 22.01.2007	Fecha de terminación del presente informe 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																									

331

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"

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	<u>8, 9, 11, 17</u>
	No:	Reivindicaciones	<u>1-7, 10, 12-16, 18</u>
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	<u>8, 9, 11, 17</u>
	No:	Reivindicaciones	<u>1-7, 10, 12-16, 18</u>
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-18</u>
	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 heteroarilitioalquil-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 = piridindiilo o tiazoldiilo, 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.

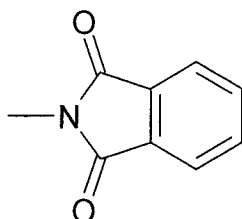
Los ejemplos parecen resolver el problema y es evidente que tienen al menos las siguientes características:

- X es un enlace
- Het es piridindiilo o tiazoldiilo
- A es $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ o $\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2$

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.

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



5

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-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.

15

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.

20

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 -;

25

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

30

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

35

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

8. 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;

10 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;

15 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
20 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),
25 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-
30 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);
35 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;

40

Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

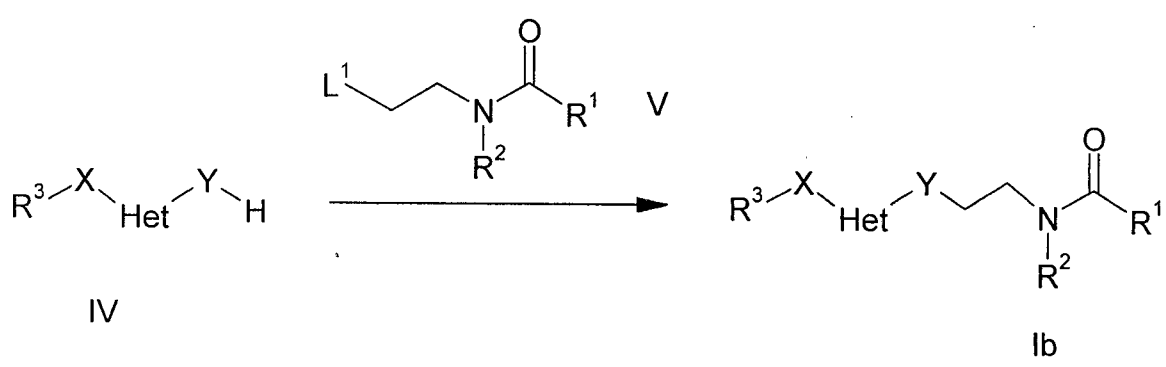
X es un enlace directo;

- R¹ y R², 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
- 5 anillo que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR¹², O y S, donde el anillo formado por R¹ y R² y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R⁸ iguales o diferentes;
- 10 R³ es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmecapto (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂;
- 15 R⁵ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y CF₃;
- R⁸ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxo,
- 20 R¹² se elige entre H y alquilo (C₁-C₄)-;
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 R⁵
- 25 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
- 30 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,
- 35 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,
- 40 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,
 5 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,
 10 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,
 15 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,
 20 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,
 25 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,
 30 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,
 35 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,
 40 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,
5 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,
10 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,
15 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
20 reivindicaciones 1 a 11, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde A es -
Y-CH₂-CH₂- (compuesto de fórmula Ib), que comprende hacer reaccionar un
compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V,



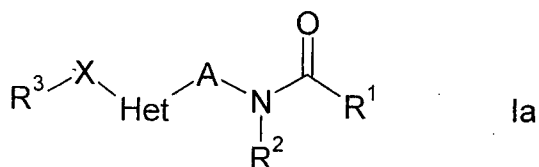
25

donde Het, X, Y, R¹, R² y R³ 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 L¹ es un grupo saliente nucleófilamente sustituible.

30

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
35 compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y/o una sal
fisiológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



en la que

- 5 A se elige entre $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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
10 contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR^{13} ,

- en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los
15 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
20 tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, angina Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesión endotelial después de PTCA,
25 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
30 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 la o una sal fisiológicamente aceptable del mismo

- 35 A se elige entre $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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;

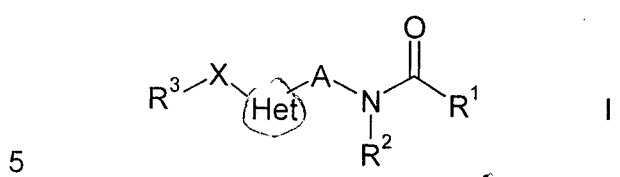
Het se elige entre piridindiilo y tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R^5 iguales o diferentes;

- 40 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que

A se elige entre -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- y -Y-CH₂-CH₂-, donde todos los grupos CH₂ pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R⁴ iguales o diferentes, y
10 donde Y se elige entre O, S y NR¹¹ 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, NR¹³, O y S y que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes R⁵
15 iguales o diferentes;

X se elige entre un enlace directo, CH₂, O y NH;

R¹ y R², junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o
20 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, NR¹², O, S, SO y SO₂ que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y SO₂ no pueden estar presentes en posiciones
25 adyacentes del anillo, donde el anillo formado por R¹ y R² y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R⁸ iguales o diferentes;

R³ se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo
30 (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, OH, alquilo (C₁-C₄) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquildioxi (C₁-C₂) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), NH₂, alquilamino

(C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, (alquil (C₁-C₄))-CONH-, di(alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo-, (alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C₁-C₄))carbonilo-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

5 R⁴ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y flúor;

R⁵ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, OH, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), NH₂, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, (alquil (C₁-C₄))-CONH-, di(alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo-, (alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C₁-C₄))carbonilo-, COOH, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

R⁸ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, OH, oxo, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C₁-C₂) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), NH₂, alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, (alquil (C₁-C₄))-CONH-, di(alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo-, (alquil (C₁-C₄))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C₁-C₄))carbonilo-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- y (C₁-C₄)-alquil-SO₂-, 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 (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄);

R¹¹ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y (alquil (C₁-C₄))-CO-;

R¹² se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}-, fenil-C_nH_{2n}-, heteroaril-C_nH_{2n}-, (alquil (C₁-C₄))-CO-, cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}-CO-, fenil-C_nH_{2n}-CO-, heteroaril-C_nH_{2n}-CO-, (alquil (C₁-C₄))-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 (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄);

R¹³ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_nH_{2n}-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos

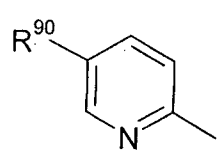
entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄), donde todos los grupos R¹³ son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros
5 que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR¹³, O y S;

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

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

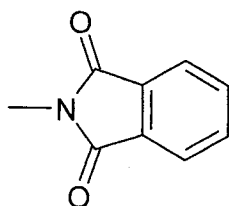
15 con la condición de que el grupo -N(R²)-CO-R¹ no puede ser un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo sin sustituir o un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo sin sustituir si simultáneamente el grupo R³-X-Het- es un grupo de fórmula ;



20 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 R⁹⁰ 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 (C₁-C₄), y que pueden estar
25 sustituidos en el anillo piridina con hasta cuatro sustituyentes elegidos entre alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄) y halógeno;

y con la condición de que el grupo -N(R²)-CO-R¹ no puede ser un grupo 1,3-dioxoisindol-2-ilo de fórmula

30



- donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte del átomo de nitrógeno;
- 5 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.
- 10
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
- 15 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.
- 20
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,
- 25 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
- 30 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);

5

10

15

20

25

30

35

X se elige entre un enlace directo y O;

5 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;

10 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 -;

15

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 -;

20

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.

25

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.

30 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

389

A se elige entre $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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
5 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,
10 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;

15

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,
20 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 -;
25

R^8 se elige entre alquilo (C_1-C_4) y oxo,

R^{12} se elige entre H y alquilo (C_1-C_4)-;
30 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde A se elige entre $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;
35

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;

5

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

10 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)-, 15 alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmecapto (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, 20 alquiloxi (C_1-C_4) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmecapto (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,

25

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 30 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;

35

X es un enlace directo;

R¹ y R², 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 NR¹², O y S, donde el anillo formado por R¹ y R² y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R⁸ iguales o diferentes;

10 R³ es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquiloxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₂)-, alquiloxi (C₁-C₄) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C₁-C₄), alquilamino (C₁-C₄), di(alquil (C₁-C₄))amino, CONH₂, CN, CF₃ y alquil (C₁-C₄)-SO₂-;

15

R⁵ se elige entre halógeno, alquilo (C₁-C₄) y CF₃;

R⁸ se elige entre alquilo (C₁-C₄) y oxo,

20 R¹² se elige entre H y alquilo (C₁-C₄)-;
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

25 R⁵ 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

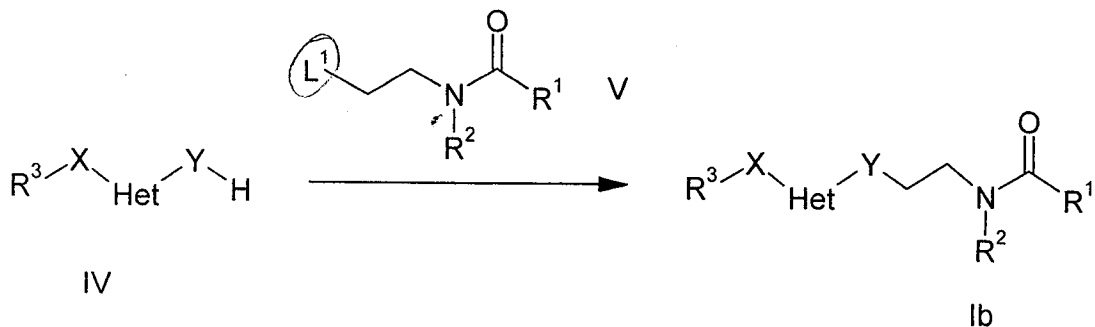
- 30 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,
4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona,
35 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,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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-il)etil)piperidin-2-ona,
- 20 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)etil)azetidin-2-ona,
- 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)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-il)etil)imidazolidina-2,4-diona,
- 1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-ona,
- 25 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona,
- 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrol-2,5-diona,
- 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidina-2,5-diona,
- 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)-1H-piridin-2-ona,
- 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,
- 30 3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)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-il)etil)pirrolidina-2,5-diona,
- 1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-il)etil)pirrolidina-2,5-diona,
- 35 1-(2-(6-(4-metiltiofen-2-il)piridin-3-il)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,
 5 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,
 10 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,
 15 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,
 20 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,
 25 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,
 30 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,

5



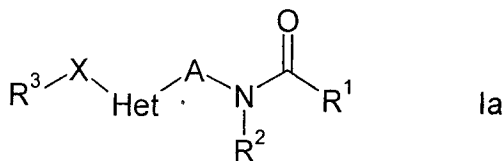
donde Het, X, Y, R^1 , R^2 y R^3 se definen como en las reivindicaciones 1 a 9 y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, y L^1 es un grupo saliente nucleófilamente sustituible.

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.

20

15. El uso de un compuesto de fórmula Ia,



25 en la que

A se elige entre $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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;

- 5 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;
- 10 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
- 15 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,
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35 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))-SO₂NH-, di(alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquil (C_1-C_6))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C_1-C_6))carbonilo-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, (alquil (C_1-C_6))NHSO₂-, di(alquil (C_1-C_6))NSO₂-, H₂NSO₂- y alquil (C_1-C_6)-SO₂-;

R⁴ se elige entre alquilo (C_1-C_6), flúor y oxo;

R⁵ 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, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂-, (alquil (C_1-C_6))NHSO₂-, di(alquil (C_1-C_6))NSO₂- y alquil (C_1-C_6)-SO₂-, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), CF₃ y alquiloxi (C_1-C_4);

R⁶ 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, CONH₂, CN y CF₃;

R⁷ 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, CONH₂, CN, CF₃, SF₅, H₂NSO₂-, (alquil (C_1-C_6))NHSO₂-, di(alquil (C_1-C_6))NSO₂- y alquil (C_1-C_6)-SO₂-;

R⁸ 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, CONH₂, CN, CF₃, SF₅, H₂NSO₂⁻ y alquil (C₁-C₆)-SO₂⁻, 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 (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄);

5

R¹¹ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}⁻, fenil-C_nH_{2n}⁻, heteroaril-C_nH_{2n}⁻, (alquil (C₁-C₆))-CO⁻, cicloalquil (C₃-C₇)-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

10 halógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄);

R¹² se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}⁻, fenil-C_nH_{2n}⁻, heteroaril-C_nH_{2n}⁻, (alquil (C₁-C₆))-CO⁻, cicloalquil (C₃-C₇)-C_nH_{2n}-CO⁻, fenil-C_nH_{2n}-CO⁻, heteroaril-C_nH_{2n}-CO⁻, (alquil (C₁-C₆))-O-CO⁻ y fenil-C_nH_{2n}-O-CO⁻, donde todos los

15 grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄);

R¹³ se elige entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y fenil-C_nH_{2n}⁻, donde el grupo fenilo

20 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃ y alquiloxi (C₁-C₄), donde todos los grupos R¹³ son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

heteroarilo es un grupo aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 miembros a 10

25 miembros que contiene uno o más miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR¹³, 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;

30

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.

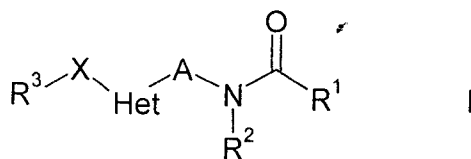
35

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 cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, angina Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco, 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
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 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 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;
- 20
- 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.
- 25
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 HETEROARIOLO QUE COMPRENDEN UN GRUPO ENLAZADOR SATURADO, Y SU USO COMO AGENTES FARMACÉUTICOS**

5

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



- 10 en la que A, Het, X, R¹, R² y R³ 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
- 15 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
- 20 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 cardíaca, por ejemplo.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 360

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	7 136622
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/005706
	Fecha inicio fase nacional	28/01/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	7284
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 DIC. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall