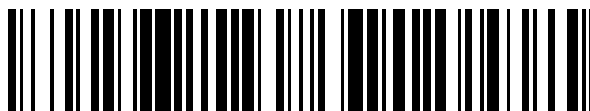


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 651**

51 Int. Cl.:
A61K 31/435 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03784055 .0**
96 Fecha de presentación: **24.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1534277**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **CICLOALQUENILAMINAS ACILADAS HETEROARIL-CONDENSADAS Y SU USO COMO COMPUESTOS FARMACÉUTICOS.**

30 Prioridad:
07.08.2002 EP 02017586

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73 Titular/es:
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50
65929 FRANKFURT AM MAIN, DE

72 Inventor/es:
STROBEL, Hartmut y
WOHLFART, Paulus

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

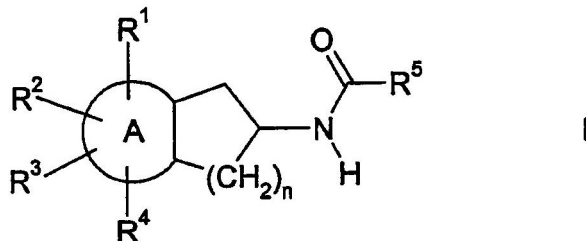
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 373 651 T3

DESCRIPCIÓN

Cicloalquenilaminas aciladas heteroaril-condensadas y su uso como compuestos farmacéuticos

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



10

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

15

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

20

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

25

30

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

35

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

40

45

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

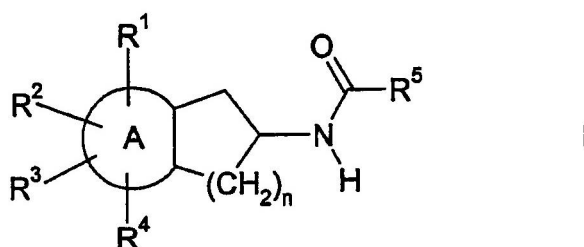
50

55

El fin de un enfoque terapéutico al tratamiento de estos trastornos tiene que ser por consiguiente interrumpir la cadena de sucesos aumentando la expresión de NO endotelial. Los experimentos de transferencia de genes que, in vitro, conducen a una sobreexpresión de la NO sintasa en vasos previamente dañados son de hecho capaces de contrarrestar

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

- 5 En la bibliografía se describen algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden conducir a un efecto directo sobre la transcripción y expresión de la eNOS. Sin embargo, las estatinas que ya se han mencionado son las únicas sustancias para las que hasta la fecha ha sido posible mostrar tal aumento de la eNOS in vivo como un efecto secundario. Pero, a la vista de la conocida gama de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no está claro hasta qué punto este efecto está presente en una dosis toxicológicamente no problemática.
- 10 En los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 Liao et al. reivindican el uso de agentes inhibidores de la rhoGTPasa y de agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para aumentar la concentración de la eNOS en células endoteliales y para la terapia de varios trastornos tales como, por ejemplo, la apoplejía o la hipertensión pulmonar, sin, sin embargo, indicar una vía específica para conseguir esto.
- 15 Los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064565 y WO 02/064546 describen cicloalquenilaminas aciladas benzocondensadas que regulan la expresión de la eNOS en células endoteliales y son ingredientes farmacéuticamente activos útiles para el tratamiento de varias enfermedades, pero hay una continua necesidad de más agentes potenciadores de la expresión de la eNOS con un perfil de propiedades favorable. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando los compuestos de fórmula I y métodos para usarlos.
- 20 En el documento WO 01/68652 se describen ciertas cicloalquenilaminas aciladas condensadas a un anillo de imidazol que se enlazan al receptor H3 de la histamina y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad. El documento JP 08/325234 describe cicloalquenilaminas condensadas a un anillo de imidazol que porta un sustituyente 2-alcoxi-4-amino-5-halobenzoilo sobre el grupo amino y son agonistas del receptor 5-HT-4 útiles, por ejemplo, para el
- 25 tratamiento de la esquizofrenia. El documento EP 1072263 describe antagonistas de la nociceptina útiles como analgésicos que incluyen ciertos derivados de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina sustituidos con grupos acilamino. La N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroquinazolin-6-il)-3,4-diclorobenzamida ha sido descrita por Koehler et al. en J. Am. Chem. Soc. 80, 5779 (1958).
- 30 Un objeto de la presente invención son cicloalquenilaminas aciladas heteroaril-condensadas de fórmula I

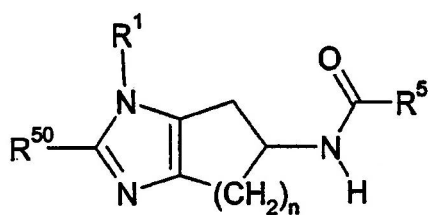


en cualquiera de sus formas estereoisómeras y sus mezclas en cualquier relación, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que en la fórmula I:

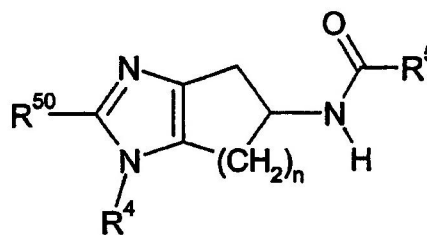
- 35 el anillo A, que comprende los dos átomos de carbono comunes al anillo A y al anillo de cicloalquenilo en la fórmula I, es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo, o un anillo aromático de 5 miembros que contiene 1 heteroátomo en el anillo que es un átomo de oxígeno o de azufre, ó 2 heteroátomos en el anillo, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno y otro de los cuales es un átomo de oxígeno o de azufre;
- 40 R^1 y R^4 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo alquenilo de C_2 - C_{10} y un grupo alquinilo de C_2 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituidos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1 - C_8 , un grupo alquilo de C_1 - C_8 -mercapto, un grupo -CN, un grupo COOR⁶, un grupo CONR⁷R⁸, y grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos en los que los sustituyentes de los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan del
- 45 grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; un grupo COR⁹; un grupo CONR¹⁰R¹¹; un grupo COOR¹²; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NR¹³R¹⁴; un grupo OR¹⁵; un grupo S(O)_mR¹⁶; un grupo SO₂NR¹⁷R¹⁸; y un grupo NO₂; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R^1 o R^4 están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;
- 50 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituido, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo OH, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo; un grupo OH; un grupo alcoxi de C_1 - C_{10} ; un grupo fenoxi; un grupo S(O)_mR¹⁹; un grupo CF₃; un grupo -CN; un grupo NO₂; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} -amino; un grupo di(alquilo de C_1 - C_{10})amino; un grupo (alquilo de C_1 - C_6)-CONH-; un grupo fenilo-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituidos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un
- 55

- átomo de halógeno, un grupo –CN, un grupo metilo y un grupo metoxi; un grupo alquilo de C₁-C₆-SO₂-O-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO- no sustituido y al menos monosustituido cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo; y un grupo fenilo-CO-, cuya parte fenilo está sin sustituir o al menos monosustituida por sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un átomo de halógeno y un grupo metoxi; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo –CN o un grupo NO₂ si R² o R³ están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;
- en la que, si A es un anillo aromático de 6 miembros, están presentes 2 ó 3 de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ y están enlazados a los átomos de carbono del anillo que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, si A es un anillo aromático de 5 miembros, están presentes 1, 2 ó 3 de los grupos R¹, R², R³ y R⁴ y están enlazados a los átomos de carbono del anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, a 1 átomo de nitrógeno del anillo;
- R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo –CN; un grupo NH₂; un grupo alquilo de C₁-C₁₀, un grupo alqueno de C₂-C₁₀, un grupo alquino de C₂-C₁₀, un grupo alcoxi de C₁-C₁₀, un grupo alquilo de C₁-C₁₀-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₁₀)amino sin sustituir y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo arilo, un grupo alquilo de C₁-C₈-mercapto, un grupo NH₂, un grupo alquilo de C₁-C₈-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo alcandiilo de C₃-C₅; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C₁-C₄ sustituido con grupos arilo o heteroarilo; un grupo CF₃; un grupo NO₂; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C₁-C₁₀)-COO-; un grupo S(O)_mR²⁰; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C₁-C₁₀)-CONH-; un grupo (alquilo de C₁-C₁₀)-CO-N(alquilo de C₁-C₄); un grupo fenilo-CONH-; un grupo fenilo-CO-N(alquilo de C₁-C₄); un grupo heteroarilo-CONH-; un grupo heteroarilo-CO-N(alquilo de C₁-C₄); (alquilo de C₁-C₁₀)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF₃-CO-; un grupo –OCH₂O-; un grupo –OCF₂O-; un grupo –OCH₂CH₂O-; un grupo –CH₂CH₂O-; un grupo COOR²¹; un grupo CONR²²R²³; un grupo C(NH)-NH₂; un grupo SO₂NR²⁴R²⁵; un grupo R²⁶SO₂NH-; un grupo R²⁷SO₂N(alquilo de C₁-C₆); y un residuo de un heterociclo monocíclico alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en la que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen grupos arilo, heteroarilo y fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo –CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃;
- R⁶ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈ y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un grupo arilo-(alquilo de C₁-C₄)- y un grupo heteroarilo-(alquilo de C₁-C₄)- ambos de los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄, un grupo alcoxi de C₁-C₄ y un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino;
- R⁷ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino y un grupo fenilo; un grupo fenilo; un grupo indanilo; y un grupo heteroarilo; en la que cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo –CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃;
- R⁸ es un átomo de H o un grupo alquilo de C₁-C₁₀;
- R⁹ se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C₁-C₁₀ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C₁-C₄, un grupo di(alquilo de C₁-C₃)amino; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo –CN y un grupo CF₃;
- R¹⁰, independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- R¹¹, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- R¹², independientemente de R⁶, se define como R⁶;
- R¹³ se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C₁-C₆; un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO-, un grupo fenilo-CO- y un grupo heteroarilo-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo –CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;

- R^{14} , independientemente de R^{13} , se define como R^{13} ;
- 5 R^{15} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo (alcoxi de C_1-C_3)-alquilo de C_1-C_3 y un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 10 R^{16} se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C_1-C_{10} , que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo arioxi, un grupo alquilo de C_1-C_8 -mercapto, un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo CF_3 ; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 15 R^{17} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{18} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- 20 R^{19} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- R^{20} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- 25 R^{21} , independientemente de R^6 , se define como R^6 ;
- R^{22} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{23} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- 30 R^{24} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{25} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- 35 R^{26} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- R^{27} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- el grupo heteroarilo es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;
- 40 el grupo Hetar es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;
- el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;
- 45 el grupo Ar es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;
- m es 0, 1 ó 2;
- n es 1, 2 ó 3;
- 50 con la condición de que están excluidos los compuestos de las fórmulas

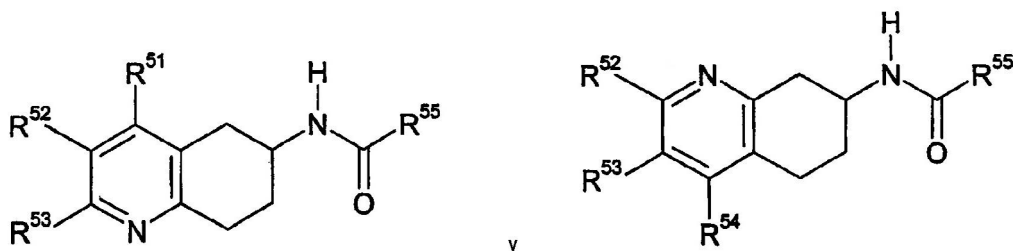


y



- 55 en las que R^{50} se selecciona de un átomo de H, un grupo alquilo de C_1-C_6 no sustituido, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquilo de C_1-C_6 -tio no sustituido, un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo CF_3 , un grupo OH, un grupo amino, un grupo alquilo de C_1-C_6 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino;

y están excluidos los compuestos de las fórmulas



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

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

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

Los residuos alquilo, alqueno y alquino pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto también aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo grupos alcoxi, grupos alcoxycarbonilo o grupos amino sustituidos, o cuando están sustituidos.

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

Ejemplos de grupos alqueno y alquino son los grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, es decir alilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-butenilo, etinilo, 2-propinilo, es decir propargilo, 2-butenilo ó 3-butenilo. En la presente memoria, el término alqueno también incluye expresamente los grupos cicloalqueno y cicloalqueno-alquilo-, es decir grupos alquilo sustituidos por grupos cicloalqueno, grupos que al menos contienen tres átomos de carbono. Ejemplos de residuos cicloalqueno son los grupos ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Todos los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos por uno o más residuos alquilo de C_1 - C_4 idénticos o diferentes, en particular por el grupo metilo. Además, a menos que se especifique lo contrario, en la presente memoria los términos alqueno y alquino también incluyen residuos alqueno y alquino no sustituidos así como los residuos alqueno y alquino que están sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, residuos idénticos o diferentes, por ejemplo grupos arilo. En los residuos alqueno y alquino sustituidos, por ejemplo los grupos arilalqueno-, hidroxialqueno- tal como hidroxialqueno de C_2 - C_3 - o alcoxialqueno- tal como alquilo de C_1 - C_3 -O-(alqueno de C_2 - C_3)-, los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición deseada.

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

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

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

10 A menos que se especifique lo contrario, los residuos heteroarilo y heterocíclicos se derivan preferiblemente de grupos heterociclos que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes; más preferiblemente se derivan de grupos heterociclos que contienen 1, 2 ó 3, en particular 1 ó 2, heteroátomos que pueden ser idénticos o diferentes. A menos que se especifique lo contrario, los grupos heterociclos pueden ser mono o policíclicos, por ejemplo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos. Preferiblemente, son mono o bicíclicos. El número de miembros del anillo es preferiblemente 5, 6, 8, 9 ó 10. Los anillos individuales son preferiblemente anillos de 5 miembros, de 6 miembros o de 7 miembros. Ejemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos de los cuales se pueden derivar los residuos que se encuentran en los compuestos de fórmula I, son los grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3-dioxol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, pirano, tiopirano, 1,4-dioxina, 1,2-oxazina, 1,3-oxazina, 1,4-oxazina, 1,2-tiazina, 1,3-tiazina, 1,4-tiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, azepina, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 1,3-oxazepina, 1,3-tiazepina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoxazol, bencimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, pteridina o fenotiazina, cada uno de ellos en forma saturada (= forma perhidro) o en forma parcialmente insaturada, por ejemplo en la forma dihidro o en la forma tetrahidro, o en forma máximamente insaturada o en forma aromática, siempre que las respectivas formas sean conocidas y estables. Como se usan en la presente memoria, el término "arilo" y el término "heteroarilo" comprenden residuos bicíclicos en los que ambos ciclos son aromáticos así como residuos bicíclicos en los que sólo un ciclo es aromático. Lo mismo aplica a la expresión "grupo Ar" y a la expresión "grupo Hetar". Los grupos heterociclos adecuados incluyen, por ejemplo, los grupos heterociclos saturados pirrolidina, piperidina, piperazina, morfina y tiomorfina. El grado de saturación de los grupos heterocíclicos está indicado en sus definiciones individuales. Los grupos heterociclos insaturados pueden contener, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dobles enlaces dentro del sistema de anillos. Los anillos de 5 y de 6 miembros también pueden ser en particular aromáticos.

35 Los residuos derivados de los heterociclos mencionados pueden estar unidos vía cualquier átomo de carbono adecuado. Los residuos derivados de heterociclos con nitrógeno que pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo, tales como residuos de pirrol, imidazol, pirrolidina, morfina o piperazina, también pueden estar unidos vía un átomo de nitrógeno del anillo, en particular si el residuo heterocíclico respectivo está unido a un átomo de carbono. Por ejemplo, un residuo de tienilo puede estar presente como un residuo 2-tienilo o un residuo 3-tienilo, un residuo furilo como un residuo 2-furilo o un residuo 3-furilo, un residuo de piridinilo como un residuo 2-piridinilo, un residuo 3-piridinilo ó un residuo 4-piridinilo, un residuo de piperidinilo como un residuo 1-piperidinilo (= residuo piperidino), un residuo 2-piperidinilo, un residuo 3-piperidinilo, o un residuo 4-piperidinilo, un residuo (tio)morfolinilo como un residuo 2-(tio)morfolinilo, un residuo 3-(tio)morfolinilo o un residuo 4-(tio)morfolinilo (= residuo tiomorfolino). Un residuo derivado de 1,3-tiazol o imidazol que está unido vía un átomo de carbono puede estar unido vía la posición 2, la posición 4 ó la posición 5.

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

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

60 La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula I. Todos los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de fórmula I pueden tener, independientemente unos de otros, la configuración S o la R. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las relaciones. Así, los compuestos de la presente invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantiómeramente pura, tanto como antipodas levorrotatorios como dextrorrotatorios, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. En el caso de isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las relaciones. Todas estas formas son objeto de la

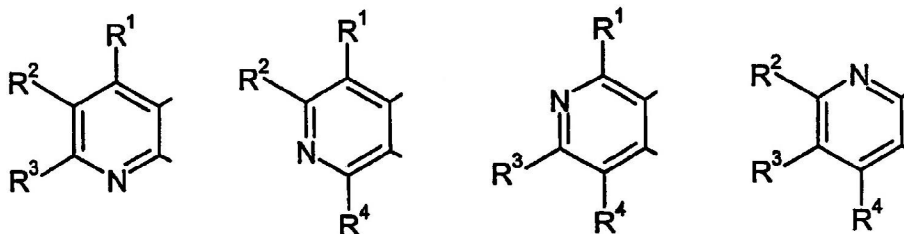
presente invención. La preparación de estereoisómeros individuales se puede llevar a cabo, si se desea, mediante separación de una mezcla por métodos usuales, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, antes de la separación de los estereoisómeros se puede llevar a cabo una derivatización. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede llevar a cabo en el estadio de los compuestos de fórmula I o en el estadio de un compuesto intermedio durante la síntesis o en el estadio de un compuesto de partida. La presente invención también incluye todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

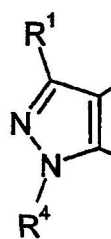
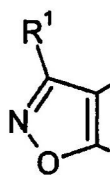
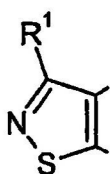
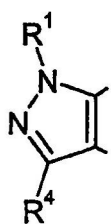
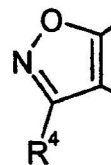
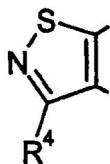
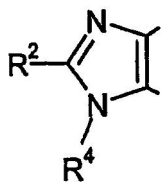
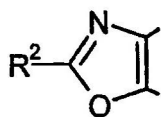
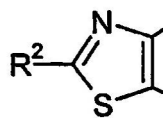
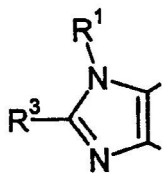
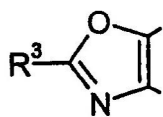
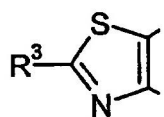
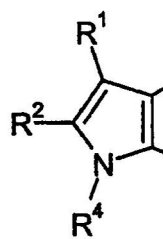
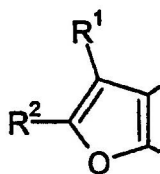
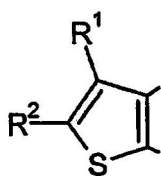
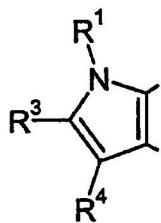
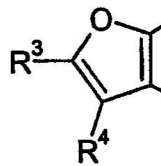
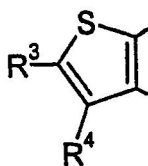
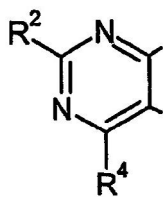
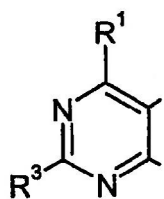
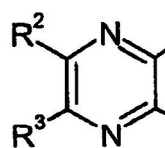
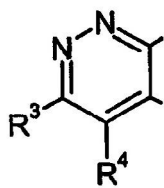
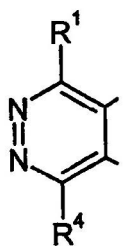
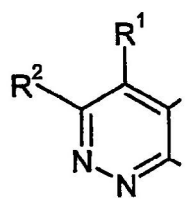
En el caso de que los compuestos de fórmula I contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Así, en estos grupos pueden estar presentes los compuestos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

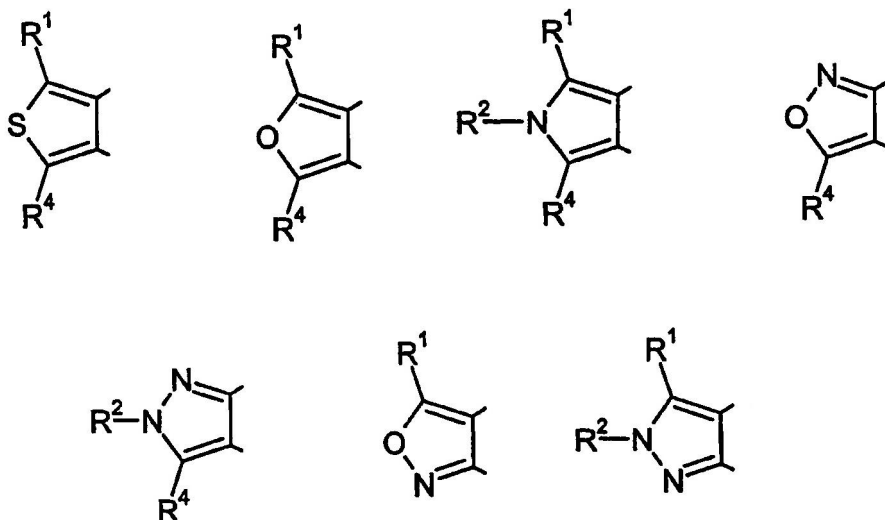
La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de fórmula I, por ejemplo hidratos y aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de fórmula I, y también derivados y profármacos de los compuestos de fórmula I que contengan grupos escindibles y fisiológicamente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

En las realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más de los restos estructurales de los compuestos de fórmula I, incluyendo el número n, el anillo A, los sustituyentes R¹ a R⁵ y los otros grupos presentes en los compuestos de fórmula I, independientemente unos de otros, tienen los siguientes significados preferidos, más preferidos, incluso más preferidos o mucho más preferidos.

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



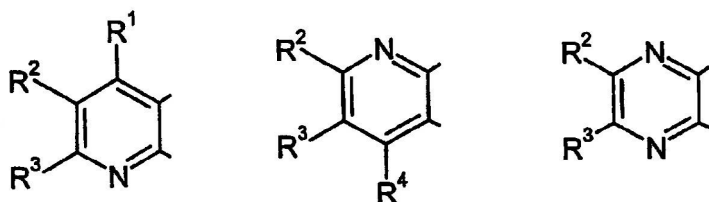




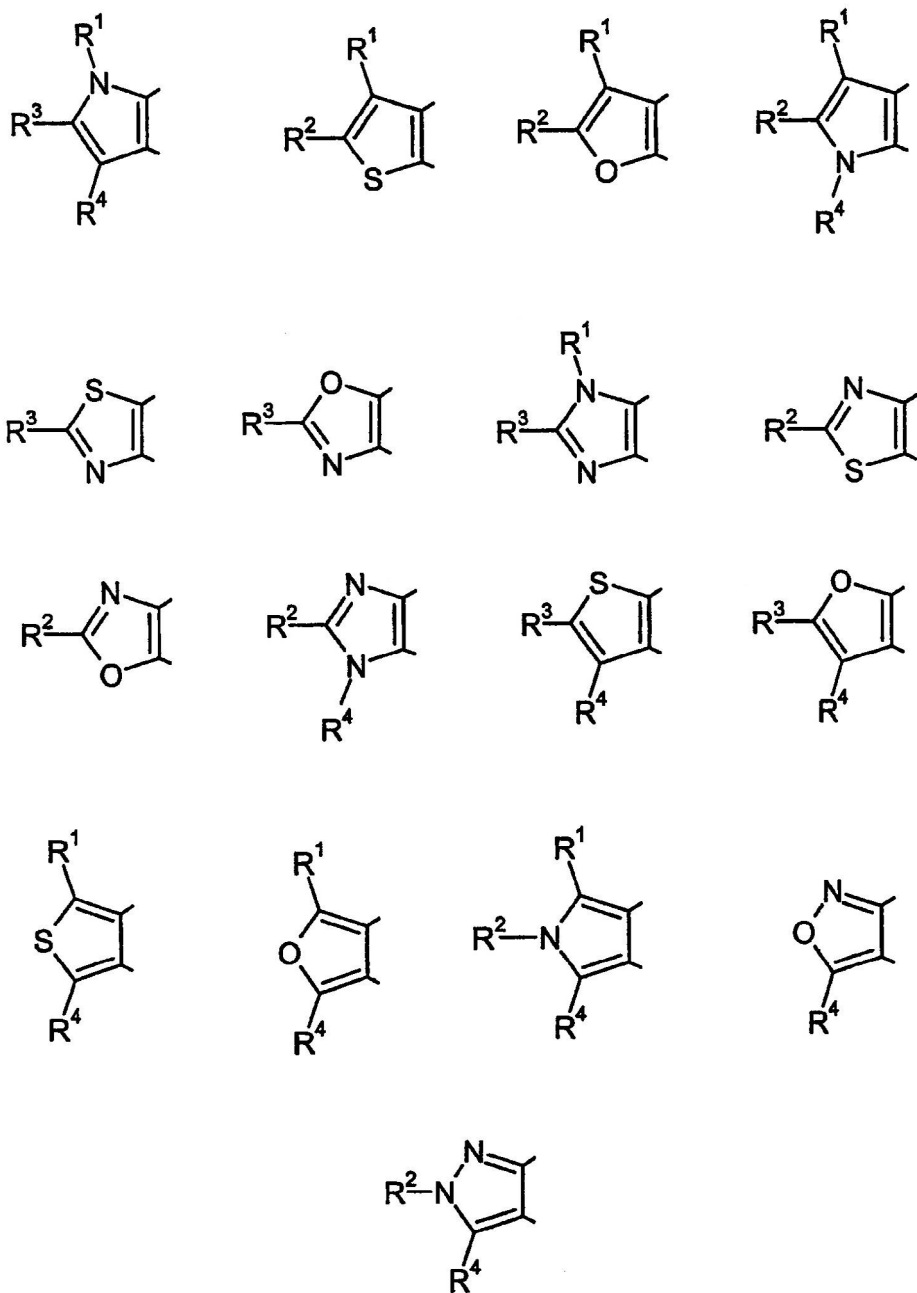
5 En las fórmulas de los anillos A específicos anteriores y de más adelante el enlace superior de los dos enlaces libres se dirige hacia el grupo CH_2 en el anillo de cicloalqueno condensado en la fórmula I y el enlace inferior de los dos enlaces libres se dirige al grupo $(\text{CH}_2)_n$ en la fórmula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

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

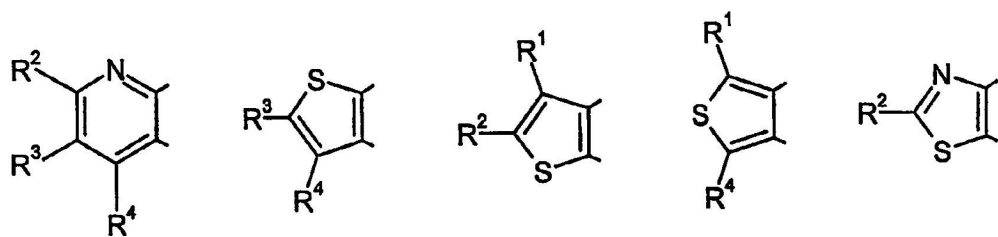
Más preferiblemente, A se selecciona de los siguientes anillos:



15

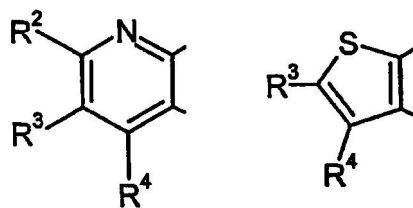


Incluso más preferiblemente, el anillo A se selecciona de los siguientes anillos:



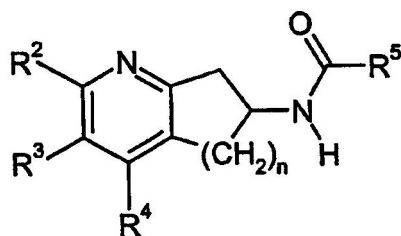
5

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

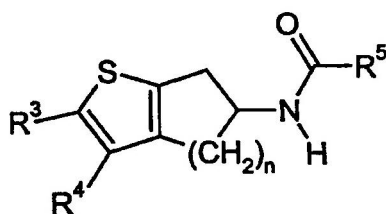


5

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

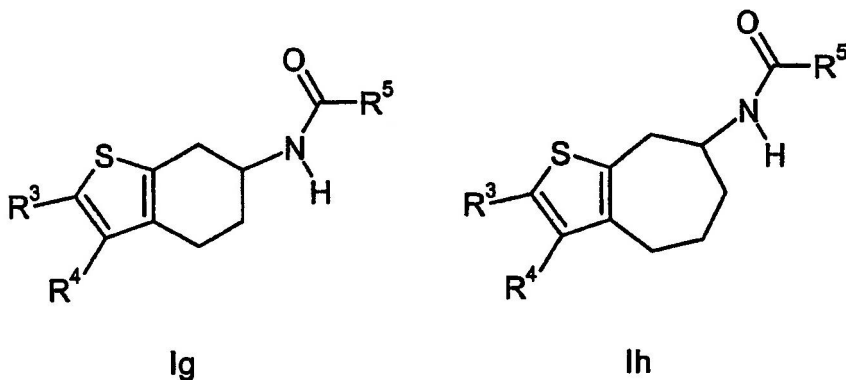
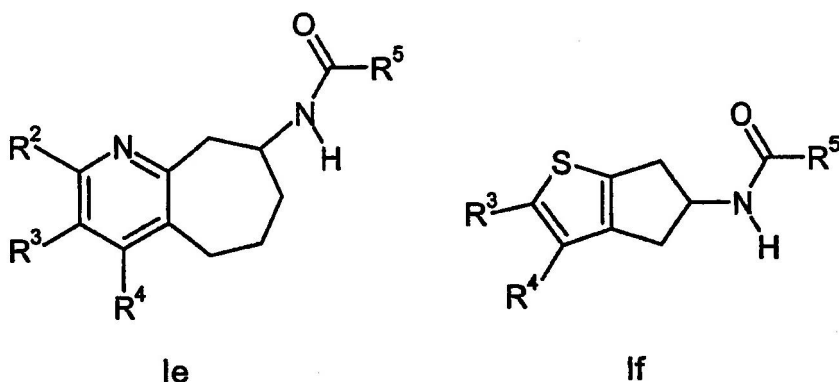
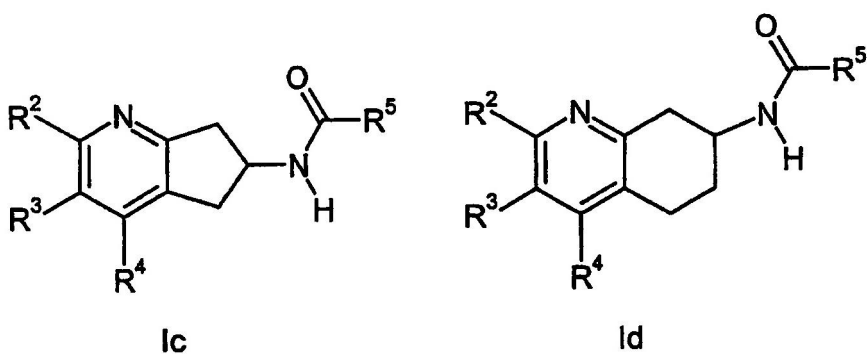


Ia



Ib

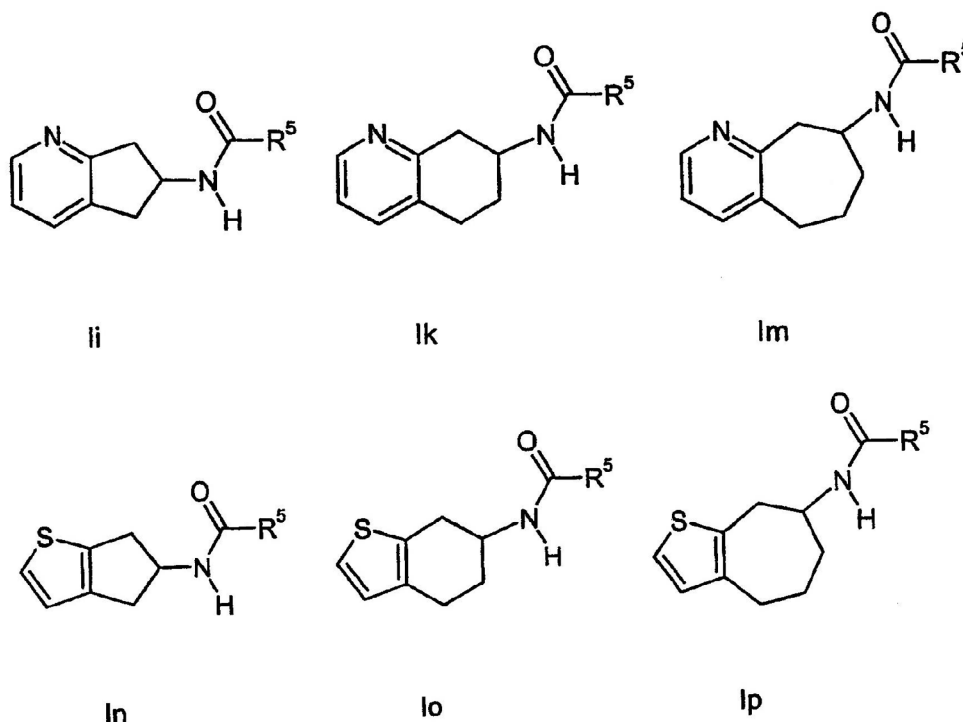
10



- 5 R^1 se selecciona preferiblemente del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_4 ; un grupo alcoxi de C_1-C_4 ; un grupo CF_3 ; un átomo de halógeno; un grupo $-CN$; un grupo alquilo de $C_1-C_4-S(O)_m$; y los grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo CF_3 , en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consta de heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, R^1 es un átomo de H, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C_1-C_4 .
- 10 R^2 se selecciona preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo $-CN$ y un grupo alquilo de C_1-C_4 , más preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_1-C_4 . Incluso más preferiblemente, R^2 es un átomo de H.
- 15 R^3 se selecciona preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno, un grupo $-CN$ y un grupo alquilo de C_1-C_4 , más preferiblemente del grupo que consta de un átomo de H, un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_1-C_4 . Incluso más preferiblemente, R^3 es un átomo de H.
- 20 R^4 se selecciona preferiblemente del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_4 ; un grupo alcoxi de C_1-C_4 ; un grupo CF_3 ; un átomo de halógeno; un grupo $-CN$; un grupo alquilo de $C_1-C_4-S(O)_m$; y los grupos fenilo y hete-

roarilo no sustituidos y al menos monosustituidos cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en el que el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consta de heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, R⁴ es un átomo de H, un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄.

En particular, cada uno de R¹, R², R³ y R⁴ es un átomo de H. Como ejemplos de compuestos en los que R¹, R², R³ y R⁴ son un átomo de H se pueden mencionar los siguientes compuestos de fórmulas li, lk, lm, ln, lo y lp, en los que R⁵ puede tener cualquiera de los significados generales o preferidos o específicos indicados anteriormente o más adelante.



R⁵ es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NH₂; un grupo alquilo de C₁-C₈, un grupo alqueno de C₂-C₈, un grupo alquino de C₂-C₈, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo alquilo de C₁-C₈-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino sin sustituir y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo fenoxi, un grupo alquilo de C₁-C₆-mercapto, un grupo NH₂, un grupo alquilo de C₁-C₆-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₆)amino; un grupo alcandiilo de C₃-C₅; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C₁-C₂ sustituido con un grupo fenilo o con un grupo heteroarilo; un grupo CF₃; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-COO; un grupo S(O)_m-alquilo de C₁-C₆ que opcionalmente puede estar sustituido por un grupo OH o un grupo alcoxi de C₁-C₆; un grupo S(O)_m-fenilo; un grupo S(O)_m-heteroarilo; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CONH-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo fenilo-CONH-; un grupo fenilo-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo heteroarilo-CONH-; un grupo heteroarilo-CON(alquilo de C₁-C₄)-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF₃-CO-; un grupo -OCH₂O-; un grupo -OCF₂O-; un grupo -OCH₂CH₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COO(alquilo de C₁-C₆); un grupo -CONH₂; un grupo -CONH(alquilo de C₁-C₆); un grupo -CON(di(alquilo de C₁-C₆))-; un grupo C(NH)-NH₂; un grupo SO₂NH₂; un grupo -SO₂NH(alquilo de C₁-C₆); un grupo -SO₂N(di(alquilo de C₁-C₆))-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-SO₂NH-; un grupo (alquilo de C₁-C₆)-SO₂N(alquilo de C₁-C₆)-; un grupo fenilo-SO₂NH-; un grupo fenilo-SO₂N(alquilo de C₁-C₆)-; un grupo heteroarilo-SO₂NH-; un grupo heteroarilo-SO₂N(alquilo de C₁-C₆)-; y un residuo de un heterociclo mononuclear monoinsaturado alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF₃, en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen un grupo heteroarilo y que contienen un grupo fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃.

5 R^5 es más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo alqueno de C_2-C_6 , un grupo alquino de C_2-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo alquilo de C_1-C_4 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_4)-amino sin sustituir y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo alquilo de C_1-C_3 -mercapto y un grupo NH_2 ; un grupo alcandiilo de C_3-C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C_1-C_2 sustituido con un grupo fenilo o con un grupo heteroarilo; un grupo CF_3 ; un grupo OH; un grupo (alquilo de C_1-C_4)-COO; un grupo $S(O)_m$ -alquilo de C_1-C_4 ; un grupo (alquilo de C_1-C_4)-CONH-; un grupo (alquilo de C_1-C_4)-CON(alquilo de C_1-C_4); un grupo (alquilo de C_1-C_4)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF_3 -CO-; un grupo -OCH₂O-; un grupo -OCF₂O-; un grupo -OCH₂CH₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COO(alquilo de C_1-C_6); un grupo -CONH₂; un grupo -CONH(alquilo de C_1-C_4); un grupo -CON(di(alquilo de C_1-C_4)); un grupo C(NH)-NH₂; un grupo -SO₂NH₂; un grupo -SO₂NH(alquilo de C_1-C_4); un grupo -SO₂NH(fenilo); un grupo -SO₂N(di(alquilo de C_1-C_4)); un grupo (alquilo de C_1-C_4)-SO₂NH-; un grupo (alquilo de C_1-C_4)-SO₂N(alquilo de C_1-C_4); y un residuo de un heterociclo mononuclear alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF_3 , en el que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo fenilo o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen un grupo heteroarilo y que contienen un grupo fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_3 , y un grupo CF_3 .

25 R^5 es incluso más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de F; un átomo de Cl; un átomo de Br; un grupo alquilo de C_1-C_3 ; un grupo alcoximetilo de C_1-C_3 ; un grupo 2-amino-3,3,3-trifluoropropilo-; un grupo CF_3 ; un grupo alcandiilo de C_3-C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo bencilo; un grupo heteroarilometilo-; un grupo OH; un grupo alcoxi de C_1-C_3 ; un grupo fenoxi; un grupo trifluorometoxi; un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi; un grupo (alquilo de C_1-C_4)-COO; un grupo alquilo de C_1-C_3 -mercapto; un grupo fenilmercapto; un grupo alquilo de C_1-C_3 -sulfonilo; un grupo fenilsulfonilo; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1-C_4 -amino; un grupo di(alquilo de C_1-C_4)-amino; un grupo (alquilo de C_1-C_3)-CONH-; un grupo (alquilo de C_1-C_3)-SO₂NH-; un grupo (alquilo de C_1-C_3)-CO-; un grupo fenilo-CO-; un -OCH₂O-; un grupo -OCF₂O-; un grupo -CH₂CH₂O-; un grupo COO(alquilo de C_1-C_4); un grupo -CONH₂; un grupo -CONH(alquilo de C_1-C_4); un grupo -CON(di(alquilo de C_1-C_4)); un grupo -CN; un grupo -SO₂NH₂; un grupo -SO₂NH(alquilo de C_1-C_4); un grupo -SO₂N(di(alquilo de C_1-C_4)); un grupo pirrolidinilo; un grupo piperidinilo; un grupo morfolinilo y un grupo tiomorfolinilo; en la que todos los grupos heteroarilo, fenilo, que contienen un grupo heteroarilo y que contienen un grupo fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo fenilo o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_3 , y un grupo CF_3 .

40 R^5 se selecciona mucho más preferiblemente del grupo que consta de los grupos 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi de C_1-C_3)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-bencimidazol-5-ilo, 1-metil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalin-6-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(2-hidroxipiridin-4-il)-1H-bencimidazol-5-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-bencimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropiridin-3-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetilpiridin-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 2-amino-6-cloropiridin-3-ilo, 2-aminopiridin-3-ilo, 2-cloro-6-metilpiridin-3-ilo, 2-cloropiridin-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopiridin-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpiridin-3-ilo, 2-metil-1H-bencimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-bencimidazol-5-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpiridin-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-piridin-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)-pirimidin-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-bencimidazol-5-ilo, 1H-bencimidazol-5-ilo, 3-metilsulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 3-(morfolin-4-il)-fenilo, 3-(piperidin-1-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpiridin-3-ilo, 4-amino-2-etilsulfanilpirimidin-5-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metilsulfonilaminofenilo, 4-cloro-3-sulfamoiifenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilsulfonil-2-metilfenilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-3-ilo, 6-metoximetilpiridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopiridin-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-etilsulfanilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-etoxicarbonilfenilo, 4-etoxicarbonilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3-cloro-4-(isopropilsulfonil)tiufen-2-ilo, 4-bromo-2-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 2-metil-tiufen-3-ilo, 3-cloro-4-metil-tiufen-2-ilo, 5-bromo-tiufen-2-ilo, 5-cloro-tiufen-2-ilo, 5-metil-tiufen-2-ilo, 4-metil-tiufen-2-ilo, 3-metil-tiufen-2-ilo, 5-acetiltiufen-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-etilaminofenilo, 4-metilaminofenilo,

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

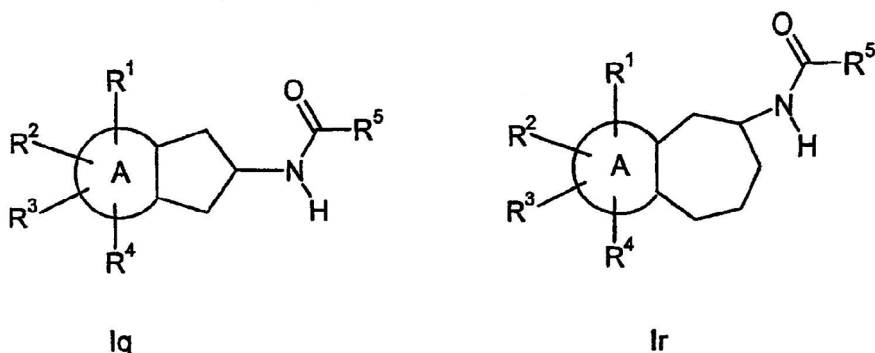
El grupo heteroarilo es preferiblemente un residuo de un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros, monocíclico o bicíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo se selecciona del grupo que consta de los grupos furilo,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

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

El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo.

m es preferiblemente 0 ó 2.

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



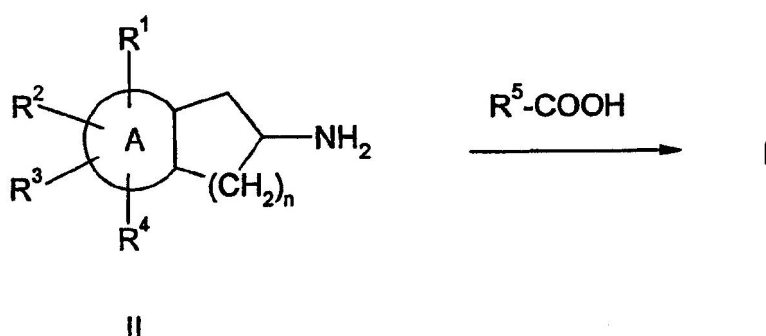
Los compuestos preferidos de fórmula I son los compuestos en los que uno o algunos o todos los restos y grupos estructurales contenidos en la misma tienen los significados preferidos, los significados más preferidos, incluso los significados más preferidos o los significados mucho más preferidos definidos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

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

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

N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-4-fluorobenz-amida,
 4-cloro-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)benza-mida,
 N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,4-dimetil-benzamida,
 2,4-dicloro-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-benzamida,
 (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico,
 N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,6-dimetil-nicotinamida,
 N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoximetil-nicotinamida,
 N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoxi-nicotinamida,
 (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico,
 (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico,
 (5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico.

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



Derivados adecuados de los ácidos carboxílicos de fórmula $R^5\text{-COOH}$ son, por ejemplo, cloruros de ácidos carboxílicos, ésteres que incluyen los ésteres de alquilo de $C_1\text{-}C_4$, tales como los ésteres de metilo o los ésteres de etilo, ésteres de arilo opcionalmente sustituidos, tales como los ésteres de fenilo o de nitrofenilo, o ésteres activados, o anhídridos o anhídridos mixtos. En los compuestos de fórmula II y los ácidos carboxílicos de fórmula $R^5\text{-COOH}$ y sus derivados, el anillo A, el número n y los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados indicados anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula I, o pueden estar presentes otros grupos funcionales en forma protegida o en forma de un precursor. Por ejemplo, cuando se tiene que preparar un compuesto de fórmula I que contiene un grupo ácido carboxílico o un grupo amino, puede ser apropiado que en la reacción de acilación estos grupos estén presentes en forma protegida, por ejemplo como un éster tal como un éster de terc-butilo o un éster de bencilo, en lugar del grupo ácido carboxílico libre, o como un grupo amino acilado tal como un grupo terc-butoxicarbonilamino o un grupo benciloxicarbonilamino, en lugar del grupo amino libre, y sólo tras la acilación se liberan los grupos deseados finales por desprotección. Los expertos en la técnica conocen estrategias de grupos protectores adecuados que se pueden usar en la síntesis de los compuestos de fórmula I. Un ejemplo de un grupo precursor de un grupo funcional es el grupo nitro que se puede convertir en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica, después de la reacción de acilación.

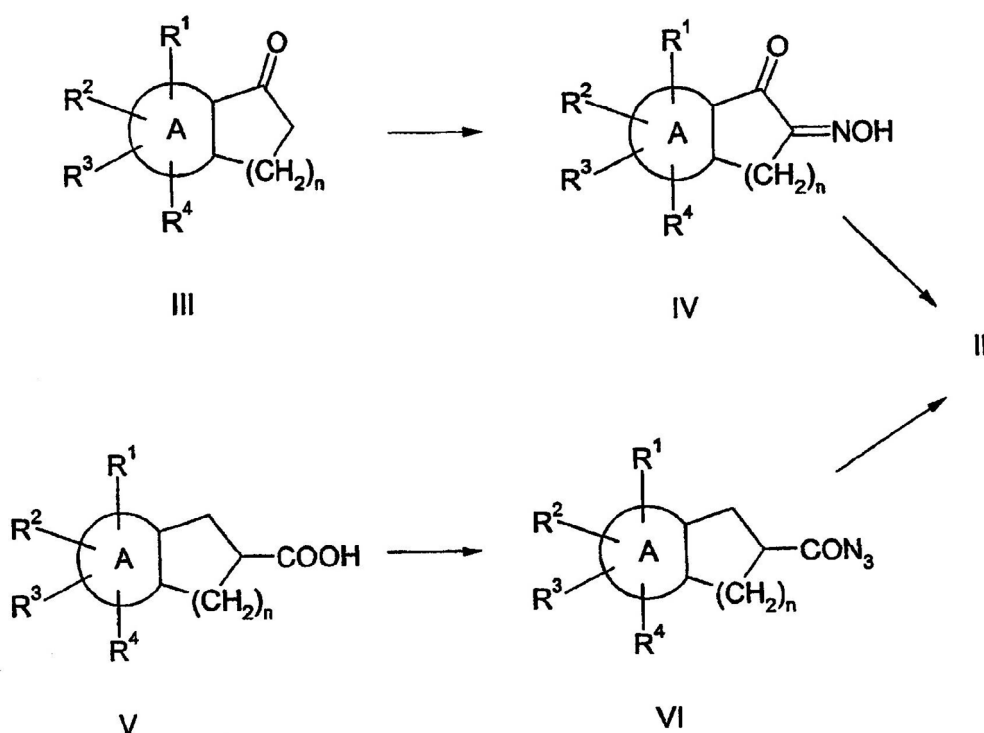
Las reacciones de acilación se pueden llevar a cabo en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. En muchos casos, la reacción se realiza favorablemente en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado, tal como tolueno, 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno, un éter, tal como tetrahidrofurano, dioxano o 1,2-dimetoxietano, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una amida tal como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, acetonitrilo, agua, o una mezcla de dos o más disolventes o diluyentes. Dependiendo del caso individual, puede ser ventajoso realizar la reacción en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, carbonato de sodio o hidrógenocarbonato de sodio, o de una base orgánica tal como trietilamina, etilidiisopropilamina, N-etilmorfolina o piridina, y/o en presencia de un catalizador de acilación tal como 4-dimetilaminopiridina.

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

Tras la reacción de acilación, además de la desprotección anteriormente mencionada de los grupos protegidos o de la

conversión de un grupo precursor en el grupo final deseado, se pueden llevar a cabo opcionalmente otras funcionalizaciones o modificaciones de los compuestos obtenidos, y los grupos funcionales adecuados se pueden, por ejemplo, esterificar, amidar, transesterificar, hidrolizar, alquilar, sulfonilar, acilar, reducir, oxidar, convertir en una sal, o someterse a otras reacciones.

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



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

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

dos. Tales estrategias y grupos protectores y grupos precursores de síntesis que son adecuadas en un caso individual son conocidas por los expertos. Si se desea, los compuestos de fórmula I se pueden purificar por procedimientos de purificación usuales por ejemplo, por recristalización o cromatografía.

- 5 Los compuestos de fórmula I son compuestos farmacéuticamente activos útiles que regulan la expresión de la NO sintasa endotelial y se pueden emplear como medicamentos para el tratamiento de varias enfermedades. En el contexto de la presente invención, se entiende que el tratamiento comprende tanto la terapia, que incluye el alivio y la cura, de síntomas de enfermedades como la prevención o profilaxis de síntomas de enfermedades tales como, por ejemplo, la prevención de la aparición de síntomas de enfermedades asmáticas, o la prevención del infarto de miocardio o del rein-
- 10 farto de miocardio en pacientes relevantes. Las enfermedades o los síntomas de enfermedades pueden ser agudos o crónicos. Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares como la angina de pecho estable e inestable, la enfermedad coronaria del corazón, la angina de Prinzmetal (espasmo), el síndrome agudo coronario, el fallo cardíaco, el infarto de miocardio, la apoplejía, la trombosis, la enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (PAOD), la disfunción endotelial, la aterosclerosis, la restenosis, el
- 15 daño endotelial después de PCTA, la hipertensión, que incluye la hipertensión esencial, la hipertensión pulmonar y la hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), la disfunción eréctil y la arritmia ventricular. Además, compuestos de fórmula I disminuyen el riesgo cardiovascular de las mujeres posmenstruales y de las mujeres que toman anticonceptivos. Los compuestos de fórmula I se pueden usar adicionalmente en el tratamiento, es decir la terapia y la prevención, de la diabetes y de las complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía), la angiogénesis, el asma bronquial, el fallo renal crónico, la cirrosis del hígado, la osteoporosis, el funcionamiento restringido de la memoria o la capacidad restringida de aprender. Las indicaciones preferidas son la angina de pecho estable, la enfermedad coronaria del corazón, la hipertensión, la disfunción endotelial, la aterosclerosis y las complicaciones de la diabetes.
- 20 Los compuestos de fórmula I se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente con compuestos que sean capaces de aumentar el efecto de los compuestos de fórmula I. ejemplos de tales otros compuestos incluyen estatinas; agentes inhibidores ACE; antagonistas AT1; agentes inhibidores de la argininas; agentes inhibidores PDE V; antagonistas del calcio; agentes alfa bloqueantes; agentes beta bloqueantes; compuestos de tiamazol (metimazol) y análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular la vitamina C y la vitamina B6; y niacina.
- 25 30

- Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como compuestos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas unos con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, otro objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un compuesto farmacéutico. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, como agente estimulante de la transcripción o agente regulador de la NO sintasa endotelial, por ejemplo en condiciones en las que se desea una expresión acrecentada de dicha enzima, o una concentración acrecentada de NO, o la normalización de una concentración disminuida de NO, en un paciente, y en particular su uso en el tratamiento, es decir la terapia y la prevención, de los síndromes anteriormente mencionados, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines, donde este último objeto de la invención también incluye expresamente el uso de los compuestos de fórmula I, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que están excluidos por la estipulación de los compuestos definidos anteriormente que son objeto de la invención como compuestos per se.
- 35 40 45

- Además, un objeto de la presente invención son las preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis efectiva de al menos un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definieron anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias portadoras o vehículos y/o aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50

- Las preparaciones farmacéuticas según la invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo parenteralmente, por ejemplo subcutánea, intramuscular o intravenosamente, en forma de disoluciones para inyectar o para infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de pulverizaciones nasales o mezclas de aerosoles, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o barras. La forma de administración preferida depende, entre otros, de la enfermedad a tratar y de su gravedad.
- 55 60

- La cantidad de un compuesto de fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de preparación farmacéutica también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas usualmente comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90% en peso de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables. La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una
- 65

- manera conocida per se. Con este fin, uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias farmacéuticas vehículo y/o aditivos (o sustancias auxiliares) sólidas o líquidas y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tengan acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración o de dosificación adecuada que a continuación se puede usar como una preparación farmacéutica en medicina humana o en veterinaria.
- Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos de azúcar y cápsulas de gelatina dura es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz, o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las cápsulas de gelatina blanda y los supositorios pueden comprender, por ejemplo, grasas, ceras, polioles líquidos y semisólidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Las sustancias portadoras o vehículo adecuadas para la preparación de disoluciones, por ejemplo de disoluciones para inyectar, o de emulsiones o jarabes, son, por ejemplo, agua, una disolución de cloruro de sodio fisiológicamente aceptable, alcoholes tales como etanol, glicerina, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para inyectar o para infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o barras son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y de ácido láctico.
- Además del compuesto o de los compuestos de la invención y de las sustancias portadoras, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, cargas, agentes desintegrantes, agentes ligantes, agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, agentes aromatizantes, agentes espesantes, agentes diluyentes, sustancias amortiguadoras del pH, disolventes, agentes solubilizantes, agentes para conseguir un efecto depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o agentes antioxidantes.
- La dosificación del compuesto de fórmula I a administrar y/o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables depende del caso individual y, como es usual, se adapta a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Así, depende de la naturaleza y de la gravedad del trastorno a tratar, y también del sexo, la edad, el peso y las respuestas individual del ser humano o animal a tratar, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos usados, de si el uso es para la terapia de una enfermedad aguda o crónica o es profiláctico, o de si además de los compuestos de fórmula I se administran otros compuestos activos. En general, para administrar a un adulto que pese aproximadamente 75 kg, con el fin de obtener los resultados deseados es apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 mg/kg, (en cada caso, mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar en una dosis única o, en particular cuando se administran mayores cantidades, dividirse en varias, por ejemplo dos, tres o cuatro, dosis individuales. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria dada.
- Los compuestos de fórmula I también se pueden usar para otros fines que los indicados en lo precedente. Ejemplos no limitantes incluyen fines de diagnóstico, tales como el uso en el examen de muestras celulares o de tejidos, el uso como herramientas bioquímicas y el uso como compuestos intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos.
- Ejemplos
- Condiciones de HPLC
- Método A de HPLC
Columna: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 µm; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%; caudal: 1,0 ml/min.
- Método B de HPLC
Columna: Merck Purospher, 55 x 2 mm, 5 µm; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 95% de eluyente A/5% de eluyente B a 5% de eluyente A/95% de eluyente B en 4 min, 5% de eluyente A/95% de eluyente B durante 1,5 min; caudal: 0,5 ml/min.
- Método C de HPLC
Columna: YMC J'Sphere ODS, 33 x 2 mm, 3 µm; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: de 90% de eluyente A/10% de eluyente B a 5% de eluyente A/95% de eluyente B en 2,5 min, 5% de eluyente A/95% de eluyente B durante 0,8 min; caudal: 1,0 ml/min.
- Método de de HPLC
Columna: Daicel Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 µm; eluyente: n-heptano/isopropanol (10/1); caudal: 1,0 ml/min.
- Método E de HPLC
Columna: Merck Purospher, 55 x 2 mm, 3 µm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido

fórmico al 0,08%; gradiente: de 95% de eluyente A/5% de eluyente B a 5% de eluyente A/95% de eluyente B en 5 min, 5% de eluyente A/95% de eluyente B durante 2 min; caudal: 0,45 ml/min.

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

Métodos generales para la acilación de cicloalquenilaminas heteroaril-condensadas

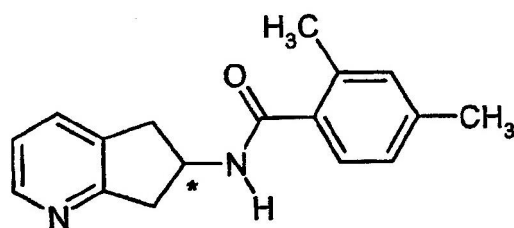
Método general de acilación A: se mezclaron 2,5 mmoles de la amina respectiva con 550 mg de trietilamina y 5 ml de dioxano o tetrahidrofurano, y se añadieron 2,5 mmoles del cloruro de ácido carboxílico respectivo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se vertió sobre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

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

Método general de acilación C: se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida 0,4 mmoles de la amina respectiva y 75 µl (0,44 mmoles) de etilidisopropilamina y la disolución se enfrió a 0°C. Subsiguientemente, se añadieron una disolución de 54 mg (0,44 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en 0,5 ml de dimetilformamida, 0,44 mmoles del ácido carboxílico respectivo y una disolución de 59 mg (0,44 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol en 0,5 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. A continuación, se añadió una disolución de 68 mg (0,44 mmoles) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida en 0,5 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se enjuagó dos veces con 10 ml de acetato de etilo. La disolución se lavó con 20 ml de una disolución de hidrógenocarbonato de sodio al 5% y 20 ml de una disolución de cloruro de sodio al 5%, y la fase orgánica se separó, se secó sobre Chromabond XTR y se evaporó hasta sequedad. Si se desea, el producto se purifica vía HPLC preparativa (RP 18; acetonitrilo/agua + ácido trifluoroacético al 0,01%).

Ejemplo 1

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



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

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

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

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

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

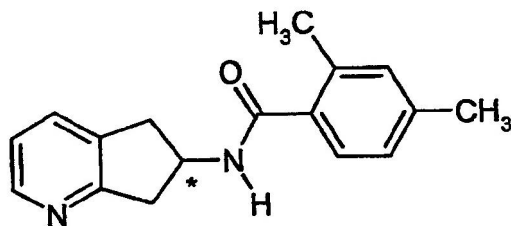
Punto de ebullición (0,003 mbar): 150°C.

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

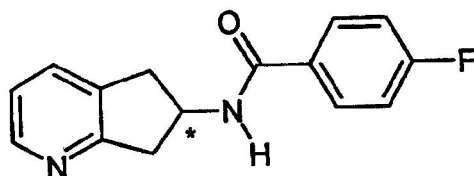
Se disolvieron 6,6 g (49 mmoles) del compuesto de la etapa b y 6,97 g (59,5 mmoles) de nitrito de isoamilo en 150 ml de metanol calentado a 45°C y se trataron gota a gota con 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar a 45°C durante 3 h, la mezcla se enfrió a 0°C y el producto precipitado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

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

- d) N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida
Se disolvieron 18 g (0,11 moles) del compuesto de la etapa c en 500 ml de ácido acético y 500 ml del anhídrido del ácido acético y se hidrogenaron a 20 h a una presión de 2 bar en 5 g de paladio sobre sulfato de bario. La mezcla de reacción se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en 1000 ml de etanol, se trató con 10,8 ml de ácido perclórico y se hidrogenó durante 10 h a 50°C y a una presión de 3,5 bar en 5 g de paladio sobre carbón (10%). La mezcla resultante se evaporó, el residuo se disolvió en una disolución diluida de NaOH y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación de las fases orgánicas combinadas y la cromatografía subsiguiente del residuo dieron N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida racémica.
DC: R_f = 0,28 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (9/1)).
- La acetamida racémica se separó en los enantiómeros por cromatografía con una fase quiral (Chiralpak AD; eluyente: acetonitrilo/isopropanol (120/5) + dietilamina al 0,1%). El rendimiento del enantiómero 1 de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida fue 1,89 g, y el rendimiento del enantiómero 2 de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida fue 1,53 g.
- Enantiómero 1
HPLC: RT = 6,40 min (método A).
- Enantiómero 2
HPLC: RT = 8,16 min (método A).
- e) 6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina (enantiómero 1 y enantiómero 2)
Los enantiómeros separados de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida se hidrolizaron por calentamiento con 20 ml de HCl 6N en un depósito sellado a 150°C durante 4 h. la evaporación, tratamiento con un exceso de disolución de NaOH 1N, extracción con acetato de etilo y secado y evaporación de los extractos dieron las dos 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilaminas enantiómeras con un rendimiento de 0,7 g y 0,8 g, respectivamente.
- Enantiómero 1
M/S: m/e = 135 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,13 (método C).
- Enantiómero 2
M/S: m/e = 135 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,13 (método C).
- f) N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-2,4-dimetilbenzamida (enantiómero 1)
El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral de la etapa e) según el método general de acilación A.
M/S: m/e = 267 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,12 min (método C).
- Ejemplo 2
N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-2,4-dimetilbenzamida (enantiómero 2)



- El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral de la etapa e) según el método general de acilación A.
M/S: m/e = 267 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,12 min (método C).
- Ejemplo 3
N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-4-fluorobenzamida (enantiómero 1)



5

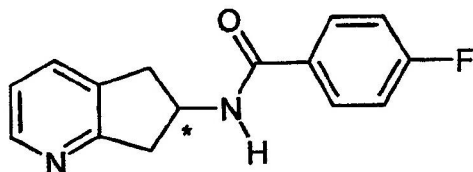
El compuesto del título se preparó según el método general de acilación A, partiendo de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina racémica que se había preparado a partir de la N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)acetamida racémica del ejemplo 1, etapa d, por hidrólisis análogamente a como se describió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

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

10

Ejemplo 4

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



15

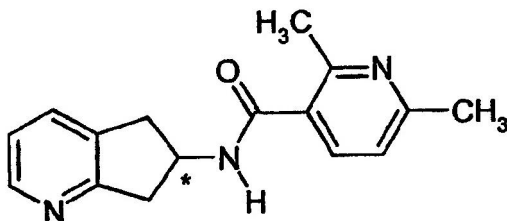
El compuesto del título se preparó como se describió en el ejemplo 3 por separación de N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-4-fluorobenzamida.

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

20

Ejemplo 5

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



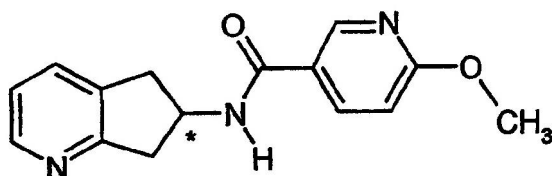
25

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

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

Ejemplo 6

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



30

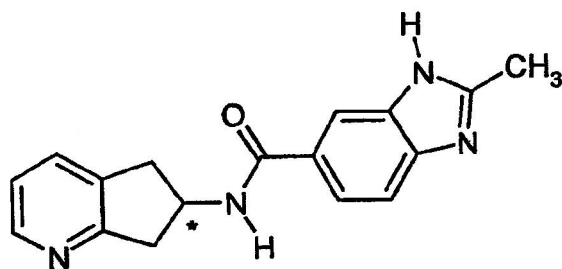
El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.

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

35

Ejemplo 7

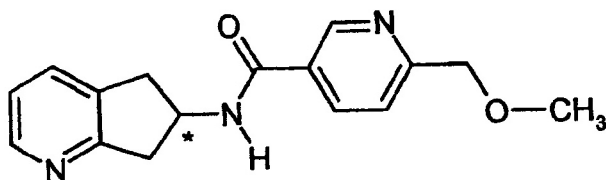
(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)amida del ácido 2-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico (enantiómero 1)



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.
M/S: m/e = 293 (M+H)⁺. HPLC: RT = 0,17 min (método C).

Ejemplo 8

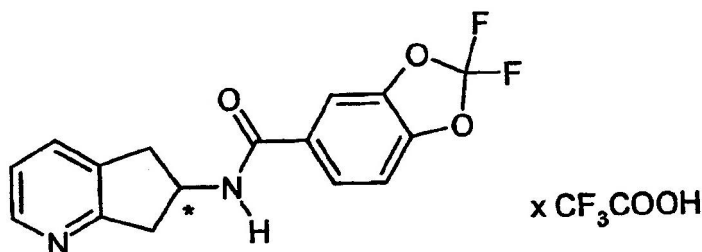
N-(6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)-6-metoximetil-nicotinamida (enantiómero 1)



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación B.
M/S: m/e = 284 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,77 min (método B).

Ejemplo 9

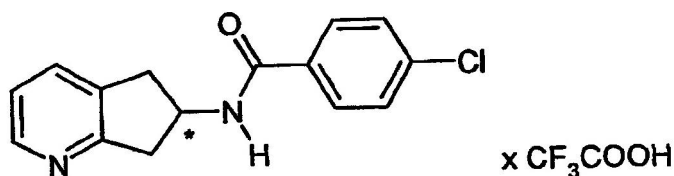
- 15 (6,7-Dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)amida del ácido 2,2-difluorobenzol[1,3]dioxol-5-carboxílico (enantiómero 1), sal de ácido trifluoroacético



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación B.
M/S: m/e = 319 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,60 min (método C).

Ejemplo 10

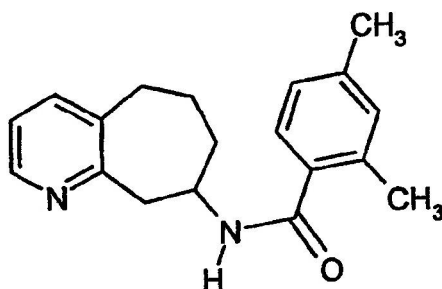
- 25 4-Cloro-N-(6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-il)benzamida (enantiómero 1), sal de ácido trifluoroacético



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de la 6,7-dihidro-5H-[1]pirindin-6-ilamina quiral del ejemplo 1, etapa e, según el método general de acilación A.
M/S: m/e = 273 (M+H)⁺. DC: Rf = 0,29 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol (95/5)).

Ejemplo 11

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

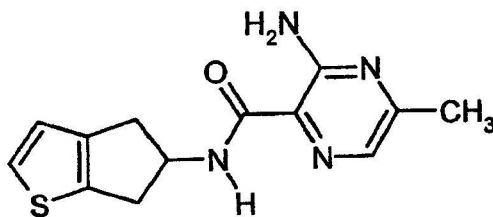
e) 2,4-Dimetil-N-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]-piridin-8-il)benzamida

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

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

Ejemplo 12

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



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

Se disolvieron en 25 ml de acetonitrilo 2,289 g (13,61 mmoles) de ácido 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofeno-5-carboxílico (documento US-A-5753662), se añadieron 4,120 g (14,97 mmoles) de difenilfosforilazida y 1,515 g (14,97 mmoles) de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A continuación, se añadieron 11,51 ml (168,4 mmoles) de alcohol arílico y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 200 ml de cloruro de metileno y se añadió a una mezcla de 2,60 ml (16,32 mmoles) de trietilsilano, 320 µl (2,312 mmoles) de trietilamina y 153 mg de acetato de paladio. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se separó y se extrajo con ácido clorhídrico diluido. Las fases de ácido clorhídrico combinadas se liofilizaron para dar 1,44 g del compuesto del título que se usó en la etapa de acilación sin más purificación.

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

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

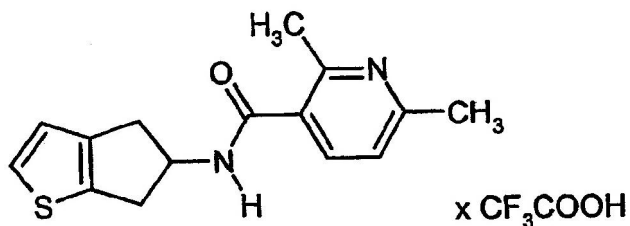
M/S: m/e = 275 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,62 min (método E).

5

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

Ejemplo 13

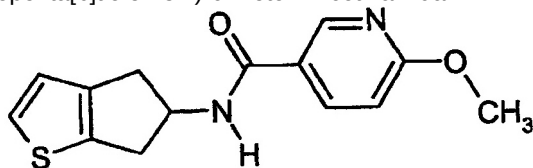
10 N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-2,6-dimetil-nicotinamida, sal del ácido trifluoroacético



M/S: m/e = 273 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,80 min (método E).

Ejemplo 14

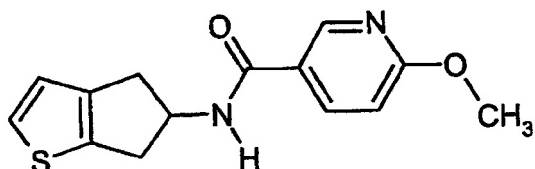
15 N-(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)-6-metoxi-nicotinamida



M/S: m/e = 275 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,30 min (método E).

Ejemplo 15

20 (5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2-metil-3H-benzimidazol-5-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

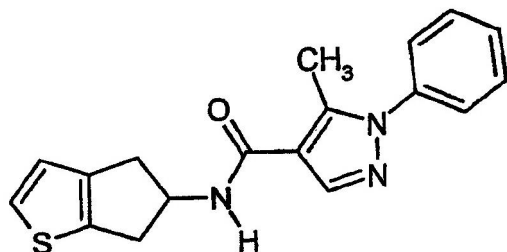


M/S: m/e = 298 (M+H)⁺. HPLC: RT = 1,93 min (método E).

25

Ejemplo 16

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

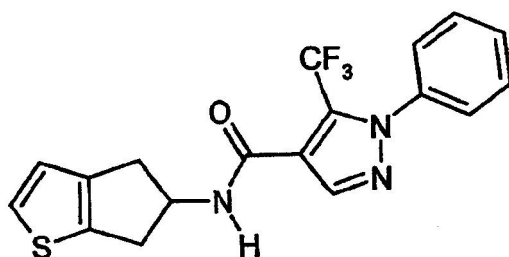


M/S: m/e = 324 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,67 min (método E).

30

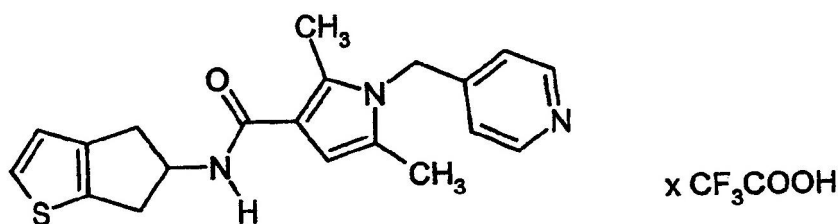
Ejemplo 17

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



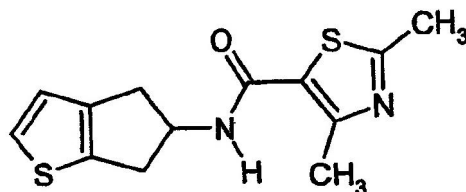
M/S: $m/e = 378 (M+H)^+$. HPLC: RT = 4,02 min (método E).

- 5 Ejemplo 18
(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,5-dimetil-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirrol-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético



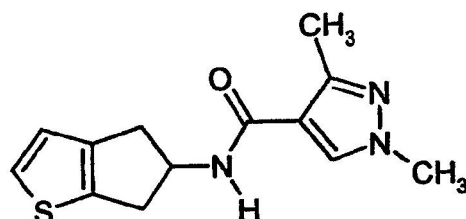
M/S: $m/e = 352 (M+H)^+$. HPLC: RT = 2,37 min (método E).

- 10 Ejemplo 19
(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico



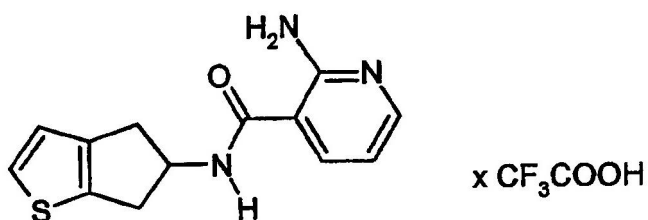
M/S: $m/e = 279 (M+H)^+$. HPLC: RT = 3,12 min (método E).

- 15 Ejemplo 20
(5,6-Dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico



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

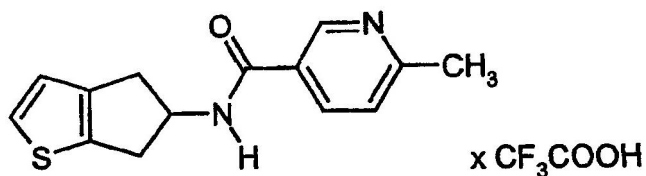
- Ejemplo 21
2-Amino-N-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tiofen-5-il)nicotin-amida, sal del ácido trifluoroacético



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

Ejemplo 22

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

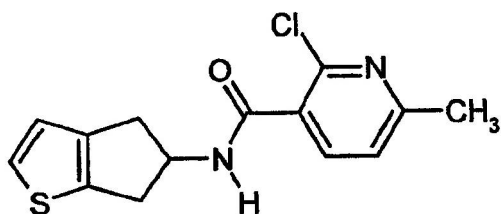


5

M/S: m/e = 259 (M+H)⁺. HPLC: RT = 2,17 min (método E).

Ejemplo 41

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

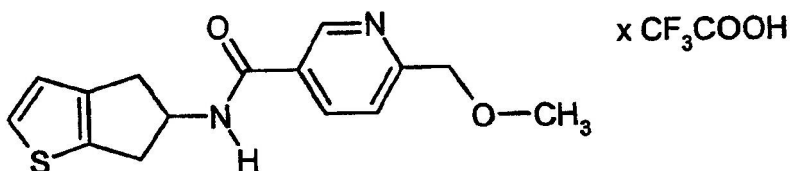


10

M/S: m/e = 293 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,20 min (método E).

Ejemplo 24

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

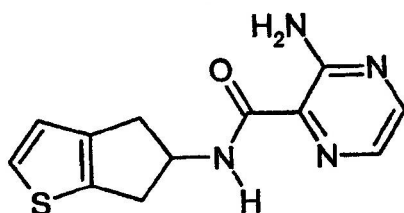


15

M/S: m/e = 289 (M+H)⁺. HPLC: RT = 2,84 min (método E).

Ejemplo 25

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

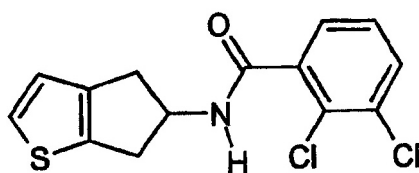


20

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

Ejemplo 26

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

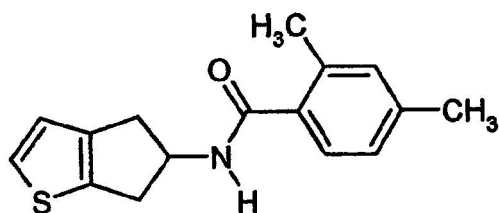


25

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

Ejemplo 27

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

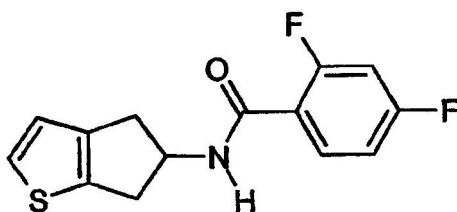


M/S: m/e = 272 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,87 min (método E).

5

Ejemplo 28

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

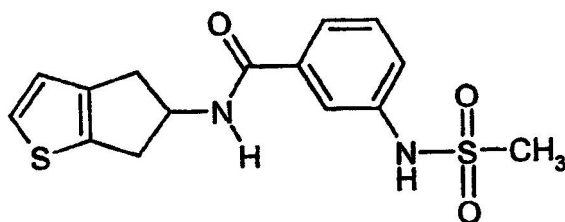


M/S: m/e = 280 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,79 min (método E).

10

Ejemplo 29

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

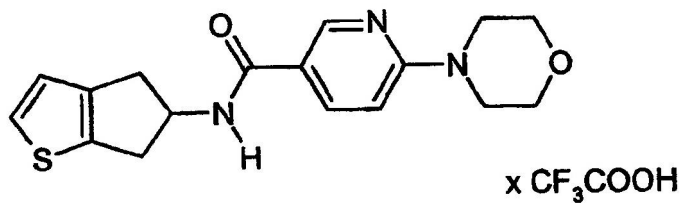


M/S: m/e = 337 (M+H)⁺. HPLC: RT = 3,12 min (método E).

15

Ejemplo 30

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



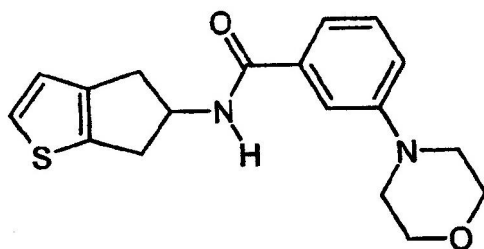
M/S: m/e = 330 (M+H)⁺. HPLC: RT = 2,73 min (método E).

20

Ejemplo 31

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

25



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

Determinación de la activación de la transcripción de la eNOS

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

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

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

El efecto de los compuestos sobre la transcripción de la eNOS se confirmó en un segundo ensayo basado en la detección de la proteína eNOS. Se aislaron células primarias endoteliales de la vena del cordón umbilical de seres humanos (HUVEC) y se cultivaron según procedimientos estándar. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y el efecto de la expresión de la proteína eNOS se determinó por un procedimiento cuantitativo de manchas Western. Después de la incubación con el compuesto, las HUVEC se lisaron en una disolución amortiguadora de lisis enfriada en hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, SDS al 1% y agentes inhibidores de las proteasas. El lisado se sometió a una electroforesis desnaturante en gel de poliacrilamida y se generaron manchas en membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratorios, Reino Unido) y un anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS y se cuantificó sobre la base de un método de detección de quimiofluorescencia.

Los resultados se muestran más adelante en la tabla.

Compuesto del ejemplo nº	EC ₅₀ (μM)
1	0,079
2	1,1
3	14
4	3,4
5	3,3
6	12
7	23
8	30
9	0,93
10	0,80
11	0,064
12	11
13	0,62
14	2,4
15	3,1
16	0,20
17	0,35
18	3,3
19	20

20	9,8
21	4,8
22	1,6
23	0,80
24	125
25	18
26	1,5
27	< 0,1
28	0,76
29	2,3
30	11
31	3,3

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

Animales y tratamiento (experimentos A-C)

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

A. Efecto antihipertensor en ratones ApoE sin sentido

20 Se determinó la presión sanguínea en ratones conscientes usando un sistema computarizado de manguito en la cola ("tail-cuff") (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de ratones deficientes en ApoE y de ratones deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, la presión sanguínea se compara con los resultados obtenidos con el tratamiento al grupo placebo.

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

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

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

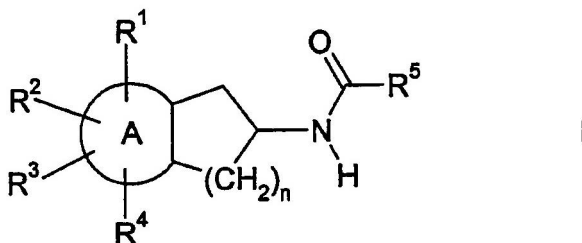
Se tratan durante 16 semanas ratones deficientes en ApoE con el compuesto respectivo prensado en la comida, y finalmente se sacrificaron. Se separan las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se embeben en parafina. La formación de placas se mide vía la formación de lesiones de lípidos en las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

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

5 En los experimentos se usan ratones C57BL/6J macho viejos tipo silvestre (Charles River Wiga GMBH, Sulzfeld) y ratones deficientes en ApoE (origen C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de edad y que pesan 28 a 36 g. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6, n = 8; testigo apoE, n = 8; apoE con el compuesto respectivo, n = 8) y reciben durante 8 semanas una comida estándar para roedores (que contiene 4% de grasas y 0,001% de colesterol) o una comida estándar para roedores + el compuesto respectivo (30 mg/kg/d.p.o.). Los ratones se anestesian con pento-
 10 barbitona de sodio (100 mg/kg i.p.) y los corazones se cortan rápidamente y se colocan en una disolución amortiguadora de perfusión enfriada en hielo. La aorta se canula y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Alemania) que se arranca inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los corazones se perfusionan de una manera retrógrada con una disolución amortiguadora de Krebs modificada, se equilibran con 95% de O₂ y 5% de CO₂, y se mantienen a 37,5°C. Se pasa un tubo pequeño biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar hacia el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice mediante un extremo estriado y se conecta a un micromanómetro con punta (Millar de 1,4 french). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón se conecta al modo de trabajo con una presión de precarga constante de 10 mm de Hg y una presión de poscarga de 60 mm de Hg. Se miden continuamente el flujo de salida aórtico y el de entrada en la aurícula usando sondas ultrasónicas para medir el flujo (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando un programa informático especializado (HEM, Notocord).
 20 Se permite que los corazones se estabilicen durante 30 min. Se miden todos los datos hemodinámicos funcionales durante el estado estacionario y durante la carga de volumen y de presión. Se construyen curvas de la función ventricular izquierda variando la presión de precarga. Para la adquisición de las curvas de precarga, la poscarga se programa a 60 mm de Hg y la precarga se ajusta en escalones de 5 mm de Hg en un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Entre la carga de presión y de volumen se permite que los corazones se estabilicen en las condiciones de la línea base.
 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



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

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

R^1 y R^4 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo alqueno de C_2 - C_{10} y un grupo alquino de C_2 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1 - C_8 , un grupo alquilo de C_1 - C_8 -mercapto, un grupo -CN, un grupo $COOR^6$, un grupo $CONR^7R^8$, y grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos en los que los sustituyentes de los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF_3 ; grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF_3 ; un grupo COR^9 , un grupo $CONR^{10}R^{11}$, un grupo $COOR^{12}$, un grupo CF_3 ; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo $NR^{13}R^{14}$, un grupo OR^{15} , un grupo $S(O)_mR^{16}$, un grupo $SO_2NR^{17}R^{18}$, y un grupo NO_2 ; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO_2 si R^1 o R^4 están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

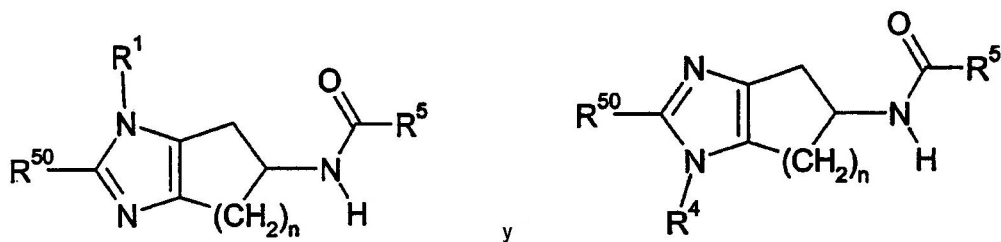
R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituído, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo OH, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo; un grupo OH; un grupo alcoxi de C_1 - C_{10} ; un grupo fenoxi; un grupo $S(O)_mR^{19}$, un grupo CF_3 ; un grupo -CN; un grupo NO_2 ; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} -amino; un grupo di(alquilo de C_1 - C_{10})amino; un grupo (alquilo de C_1 - C_6)-CONH-; un grupo fenilo-CONH- y un grupo fenilo- SO_2 -O- no sustituidos y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo metilo y un grupo metoxi; un grupo alquilo de C_1 - C_6 - SO_2 -O-; un grupo (alquilo de C_1 - C_6)-CO- no sustituido y al menos monosustituído, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo di(alquilo de C_1 - C_3)amino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo; y un grupo fenilo-CO-, cuya parte fenilo está sin sustituir o al menos monosustituída por sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un átomo de halógeno y un grupo metoxi; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO_2 si R^2 o R^3 están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

en la que, si A es un anillo aromático de 6 miembros, están presentes 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, si A es un anillo aromático de 5 miembros, están presentes 1, 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, a 1 átomo de nitrógeno del anillo;

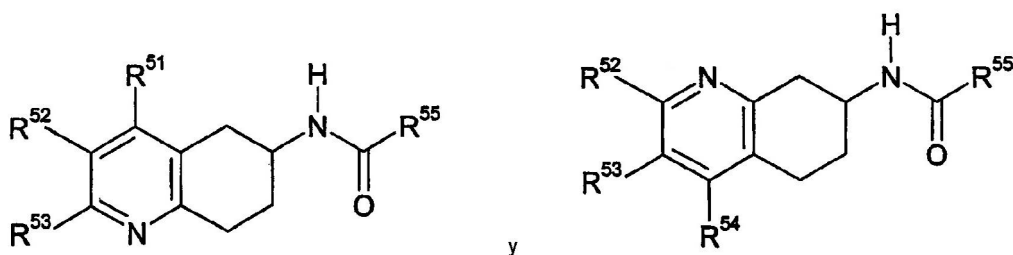
R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo alqueno de C_2 - C_{10} , un grupo alquino de C_2 - C_{10} , un grupo alcoxi de C_1 - C_{10} , un grupo alquilo de C_1 - C_{10} -amino y un grupo di(alquilo de C_1 - C_{10})amino sin sustituir y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1 - C_8 , un grupo ariloxi, un grupo alquilo de C_1 - C_8 -mercapto, un grupo NH_2 , un grupo alquilo de C_1 - C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1 - C_8)amino; un grupo alcandiilo de C_3 - C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C_1 - C_4 sustituido con un grupo arilo o heteroarilo; un grupo CF_3 ; un grupo NO_2 ; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C_1 - C_{10})- COO -; un grupo $S(O)_mR^{20}$; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C_1 - C_{10})-CONH-; un grupo (alquilo de C_1 - C_{10})-CO-N(alquilo de C_1 - C_4)-; un grupo fenilo-CONH-; un grupo fenilo-CO-N(alquilo de C_1 - C_4)-; un grupo heteroarilo-CONH-; un grupo heteroarilo-CO-N(alquilo de C_1 - C_4)-; un grupo (alquilo de C_1 - C_{10})-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF_3 -CO-; un grupo - OCH_2O -; un grupo - OCF_2O -; un grupo - OCH_2CH_2O -; un grupo - CH_2CH_2O -; un grupo $COOR^{21}$; un grupo $CONR^{22}R^{23}$; un grupo $C(NH)NH_2$; un grupo

- 5 $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$; un grupo $\text{R}^{26}\text{SO}_2\text{NH}$ -; un grupo $\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{N}$ (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$)-; y un residuo de un heterociclo monocíclico alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF_3 , en la que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen grupos arilo, heteroarilo y fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-\text{CN}$, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo OH, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$, y un grupo CF_3 ;
- 10 R^6 se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$ y un grupo di(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino; un grupo arilo-(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$)- y un grupo heteroarilo-(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$)- ambos de los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$ y un grupo di(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino;
- 15 R^7 se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$, un grupo di(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino y un grupo fenilo; un grupo fenilo; un grupo indanilo; y un grupo heteroarilo; en la que cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-\text{CN}$, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$ y un grupo CF_3 ;
- 20 R^8 es un átomo de H o un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$;
- 25 R^9 se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo di(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$)amino; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{CN}$ y un grupo CF_3 ;
- 30 R^{10} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{11} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- 35 R^{12} , independientemente de R^6 , se define como R^6 ;
- 40 R^{13} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$; un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo (alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$)-CO-, un grupo fenilo-CO- y un grupo heteroarilo-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-\text{CN}$, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$ y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- R^{14} , independientemente de R^{13} , se define como R^{13} ;
- 45 R^{15} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, un grupo (alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$)-alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ - y un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-\text{CN}$, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$ y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 50 R^{16} se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_8$, un grupo ari-loxi, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ -mercapto, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$ -amino y un grupo di(alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$)amino; un grupo CF_3 ; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo $-\text{CN}$, un grupo alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, un grupo alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_3$, y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 55 R^{17} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{18} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- 60 R^{19} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- R^{20} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- 65 R^{21} , independientemente de R^6 , se define como R^6 ;
- R^{22} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;

- 5 R^{23} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
 R^{24} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
 R^{25} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
 R^{26} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
10 R^{27} , independientemente de R^{16} , se define como R^{16} ;
- el grupo heteroarilo es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;
- 15 el grupo Hetar es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;
- el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;
- 20 el grupo Ar es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;
- m es 0, 1 ó 2;
- n es 1, 2 ó 3;
- 25 con la condición de que están excluidos los compuestos de las fórmulas



- 30 en las que R^{50} se selecciona de un átomo de H, un grupo alquilo de C_1-C_6 no sustituido, un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquilo de C_1-C_6 -tio no sustituido, un átomo de halógeno, un grupo $-CN$, un grupo CF_3 , un grupo OH , un grupo amino, un grupo alquilo de C_1-C_6 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino;
- y están excluidos los compuestos de las fórmulas



- 35 en las que R^{51} , R^{52} , R^{53} y R^{54} se seleccionan de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 no sustituido o sustituido con grupos hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo de C_1-C_6 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, y R^{55} es un grupo fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo u oxazolilo sustituidos o no sustituidos;
- 40 y está excluido el compuesto N-(2-amino-5,6,7,8-tetrahidro-4-hidroquinazolin-6-il)-3,4-diclorobenzamida.
2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno como heteroátomos del anillo.
- 45 3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el anillo A es un anillo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de azufre como heteroátomo del anillo o un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno como heteroátomos del anillo.

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

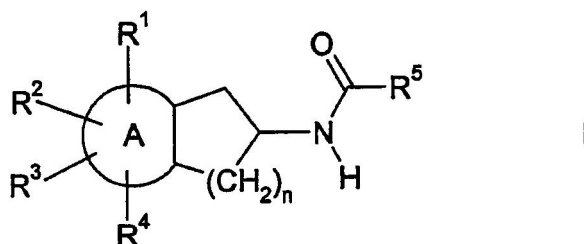
5. Un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que en la fórmula I el número n es 3.

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

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

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

9. El uso de un compuesto de fórmula I



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

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

R^1 y R^4 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , un grupo alqueno de C_2 - C_{10} y un grupo alquino de C_2 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1 - C_8 , un grupo alquilo de C_1 - C_8 -mercapto, un grupo -CN, un grupo COOR⁶, un grupo CONR⁷R⁸, y grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos en los que los sustituyentes de los grupos fenilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; grupos fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un grupo alcoxi de C_1 - C_3 y un grupo CF₃; un grupo COR⁹; un grupo CONR¹⁰R¹¹; un grupo COOR¹²; un grupo CF₃; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NR¹³R¹⁴; un grupo OR¹⁵; un grupo S(O)_mR¹⁶; un grupo SO₂NR¹⁷R¹⁸; y un grupo NO₂; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R^1 o R^4 están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente uno de otro del grupo que consta de: un átomo de H; un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} sin sustituir y al menos monosustituído, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo OH, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo; un grupo OH; un grupo alcoxi de C_1 - C_{10} ; un grupo fenoxi; un grupo S(O)_mR¹⁹; un grupo CF₃; un grupo -CN; un grupo NO₂; un grupo alquilo de C_1 - C_{10} -amino; un grupo di(alquilo de C_1 - C_{10})amino; un grupo (alquilo de C_1 - C_6)-CONH-; un grupo fenilo-CONH- y un grupo fenilo-SO₂-O- no sustituidos y al menos monosustituídos, los sustituyentes de los cuales se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo metilo y un grupo metoxi; un grupo alquilo de C_1 - C_6 -SO₂-O-; un grupo (alquilo de C_1 - C_6)-CO- no sustituido y al menos monosustituído, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo di(alquilo de C_1 - C_3)amino, un grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo; y un grupo fenilo-CO-, cuya parte fenilo está sin sustituir o al menos monosustituída por sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un grupo alquilo de C_1 - C_3 , un átomo de halógeno y un grupo metoxi; pero no pueden ser un átomo de halógeno, un grupo -CN o un grupo NO₂ si R^2 o R^3 están enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo;

- 5 en la que, si A es un anillo aromático de 6 miembros, están presentes 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, si A es un anillo aromático de 5 miembros, están presentes 1, 2 ó 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 y están enlazados a los átomos de carbono del anillo A que no están compartidos con el anillo de cicloalqueno, y, en el caso de un anillo de pirrol, pirazol o imidazol, a 1 átomo de nitrógeno del anillo;
- 10 R^5 es un grupo Ar o un grupo Hetar, ambos de los cuales están sin sustituir o portan uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consta de: un átomo de halógeno; un grupo -CN; un grupo NH_2 ; un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo alqueno de C_2-C_{10} , un grupo alquino de C_2-C_{10} , un grupo alcoxi de C_1-C_{10} , un grupo alquilo de C_1-C_{10} -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_{10})amino sin sustituir y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo arilo, un grupo alquilo de C_1-C_8 -mercapto, un grupo NH_2 , un grupo alquilo de C_1-C_8 -amino y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo alcandiolo de C_3-C_5 ; un grupo fenilo; un grupo heteroarilo; un grupo alquilo de C_1-C_4 sustituido con grupos arilo o heteroarilo; un grupo CF_3 ; un grupo NO_2 ; un grupo OH; un grupo fenoxi; un grupo benciloxi; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})-COO-; un grupo $S(O)_mR^{20}$; un grupo SH; un grupo fenilamino; un grupo bencilamino; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})-CONH-; un grupo (alquilo de C_1-C_{10})-CO-N(alquilo de C_1-C_4); un grupo fenilo-CONH-; un grupo fenilo-CO-N(alquilo de C_1-C_4); un grupo heteroarilo-CONH-; un grupo heteroarilo-CO-N(alquilo de C_1-C_4); (alquilo de C_1-C_{10})-CO-; un grupo fenilo-CO-; un grupo heteroarilo-CO-; un grupo CF_3CO- ; un grupo $-OCH_2O-$; un grupo $-OCF_2O-$; un grupo $-OCH_2CH_2O-$; un grupo $-CH_2CH_2O-$; un grupo $COOR^{21}$; un grupo $CONR^{22}R^{23}$; un grupo $C(NH)-NH_2$; un grupo $SO_2NR^{24}R^{25}$; un grupo $R^{26}SO_2NH-$; un grupo $R^{27}SO_2N$ (alquilo de C_1-C_6); y un residuo de un heterociclo monocíclico alifático de 5 a 7 miembros saturado o al menos monoinsaturado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S, heterociclo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un grupo OH, un grupo oxo y un grupo CF_3 , en la que dicho heterociclo puede estar opcionalmente condensado a dicho grupo Ar o a dicho grupo Hetar; en la que todos los grupos arilo, heteroarilo, fenilo, que contienen grupos arilo, heteroarilo y fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Ar o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo OH, un grupo alcoxi de C_1-C_3 , y un grupo CF_3 ;
- 30 R^6 se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_{10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C_1-C_8 y un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino; un grupo arilo-(alquilo de C_1-C_4)- y un grupo heteroarilo-(alquilo de C_1-C_4)- ambos de los cuales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4 , un grupo alcoxi de C_1-C_4 y un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino;
- 35 R^7 se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_{10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C_1-C_8 , un grupo di(alquilo de C_1-C_8)amino y un grupo fenilo; un grupo fenilo; un grupo indanilo; y un grupo heteroarilo; en la que cada uno de los grupos aromáticos puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo CF_3 ;
- 40 R^8 es un átomo de H o un grupo alquilo de C_1-C_{10} ;
- 45 R^9 se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C_1-C_{10} que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes del grupo que consta de un átomo de F, un grupo alcoxi de C_1-C_4 , un grupo di(alquilo de C_1-C_3)amino; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y al menos monosustituídos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 , un átomo de halógeno, un grupo -CN y un grupo CF_3 ;
- 50 R^{10} , independientemente de R^7 , se define como R^7 ;
- R^{11} , independientemente de R^8 , se define como R^8 ;
- 55 R^{12} , independientemente de R^6 , se define como R^6 ;
- R^{13} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_6 ; un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo heteroarilo, un grupo (alquilo de C_1-C_6)-CO-, un grupo fenilo-CO- y un grupo heteroarilo-CO- no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo -CN, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo CF_3 , en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 60 R^{14} , independientemente de R^{13} , se define como R^{13} ;
- 65 R^{15} se selecciona del grupo que consta de: un átomo de H; un grupo alquilo de C_1-C_{10} , un grupo (alcoxi de C_1-C_3)-alquilo de C_1-C_3 - y un grupo bencilo, un grupo fenilo y un grupo heteroarilo sustituidos y sin sustituir, cuyos sustituyentes

- se seleccionan del grupo que consta de un átomo de halógeno, un grupo –CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃ y un grupo CF₃, en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- 5 R¹⁶ se selecciona del grupo que consta de: un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consta de un átomo de F, un grupo OH, un grupo alcoxi de C₁-C₈, un grupo ari-
loxi, un grupo alquilo de C₁-C₈-mercapto, un grupo alquilo de C₁-C₈-amino y un grupo di(alquilo de C₁-C₈)amino; un
grupo CF₃; y un grupo fenilo y heteroarilo no sustituidos y sustituidos, cuyos sustituyentes se seleccionan del grupo que
consta de un átomo de halógeno, un grupo –CN, un grupo alquilo de C₁-C₃, un grupo alcoxi de C₁-C₃, y un grupo CF₃,
10 en los que pueden estar presentes uno o más de estos sustituyentes;
- R¹⁷, independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- R¹⁸, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- 15 R¹⁹, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- R²⁰, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- 20 R²¹, independientemente de R⁶, se define como R⁶;
- R²², independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- R²³, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- 25 R²⁴, independientemente de R⁷, se define como R⁷;
- R²⁵, independientemente de R⁸, se define como R⁸;
- 30 R²⁶, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- R²⁷, independientemente de R¹⁶, se define como R¹⁶;
- 35 el grupo heteroarilo es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o
más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;
- el grupo Hetar es un residuo de un heterociclo aromático, mono o bicíclico, de 5 a 10 miembros que contiene uno o más
heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O y S;
- 40 el grupo arilo es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;
- el grupo Ar es un grupo fenilo, un grupo naft-1-ilo o un grupo naft-2-ilo;
- m es 0, 1 ó 2;
- 45 n es 1, 2 ó 3;
- para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial.
- 50 10. El uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 9, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o una
de sus mezclas en cualquier relación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un me-
dicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la angina de pecho estable e inestable, la enferme-
55 dad coronaria del corazón, la angina de Prinzmetal, el síndrome agudo coronario, el fallo cardíaco, el infarto de miocar-
dio, la apoplejía, la trombosis, la enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, la disfunción endotelial, la aterosclero-
sis, la restenosis, el daño endotelial después de PCTA, la hipertensión, la hipertensión esencial, la hipertensión pulmo-
nar, la hipertensión secundaria, la hipertensión renovascular, la glomerulonefritis crónica, la disfunción eréctil, la arritmia
ventricular, la diabetes, las complicaciones de la diabetes, la nefropatía, la retinopatía, la angiogénesis, el asma bron-
quial, el fallo renal crónico, la cirrosis del hígado, la osteoporosis, el funcionamiento restringido de la memoria o la capa-
60 dad restringida de aprender, o para la disminución del riesgo cardiovascular de mujeres posmenstruales o de mujeres
que toman anticonceptivos.