

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 894**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06754352 .0**  
96 Fecha de presentación: **14.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1899321**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Amidas sustituidas con heteroarilo que comprenden un grupo ligante saturado y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:  
**28.06.2005 EP 05013870**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.04.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**54 rue La Boétie**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:  
**STROBEL, Hartmut;**  
**WOHLFART, Paulus;**  
**ZOLLER, Gerhard y**  
**WILL, David William**

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

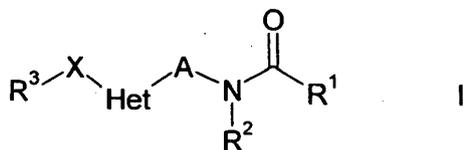
ES 2 378 894 T3

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).

## DESCRIPCIÓN

Amidas sustituidas con heteroarilo que comprenden un grupo ligante saturado y su uso como productos farmacéuticos

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



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

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

20 La NO sintasa endotelial está sujeta a una regulación fisiológica y patofisiológica tanto a nivel de la transcripción como después de la transcripción. La enzima ya presente en el endotelio puede experimentar una activación dependiente de calcio e independiente de calcio a través de la fosforilación de aminoácidos específicos, pero también por interacciones directas con proteínas específicas. Son estimuladores de esta liberación de NO, normalmente transitoria, arginina extracelular, 17β-estrógenos y los estímulos mecánicos ejercidos sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (tensión de fricción). Esto último conduce además a la regulación de la eNOS a nivel de la transcripción. De esta manera, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349) pudieron conseguir un notable aumento de eNOS por medio de entrenamiento con ejercicio y el aumento en la tensión de fricción asociada con dicho ejercicio.

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

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

40 Por lo tanto, actualmente se supone que los mecanismos transcripcional y post-transcripcional de la regulación de eNOS están muy alterados en un gran número de trastornos, especialmente en trastornos cardiovasculares. Incluso en las primeras fases de una amplia diversidad de trastornos cardiovasculares es posible una disfunción de este tipo en el endotelio que reviste los vasos sanguíneos, que conduce a una deficiencia en NO bioactivo, que se manifiesta según avanza el trastorno en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos medibles. De esta manera, las etapas críticas de las primeras fases de una aterogénesis se aceleran por una reducción en la liberación de NO endotelial, tal como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y depósito de monocitos en la íntima de vasos y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, que a su vez puede ocasionar, por medio de una disminución en el esfuerzo de cizallamiento, una mayor reducción en la liberación de NO endotelial y un mayor deterioro en la patología. Como el NO endotelial también es un vasodilatador, una reducción del mismo a menudo también produce hipertensión que, como factor de riesgo independiente, puede provocar una lesión adicional de órganos.

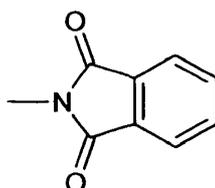
50 Por consiguiente, el objetivo de una estrategia terapéutica para el tratamiento de estos trastornos debe ser interrumpir esta cadena de acontecimientos aumentando la expresión de NO endotelial. De hecho, los experimentos de transferencia génica que conducen in vitro a una sobreexpresión de la NO sintasa en vasos dañados previamente

pueden contrarrestar los procesos descritos y, de esta manera, demuestran que esta estrategia es correcta (Varenne et al., Hum. Gene Ther., 11 (2000), 1329).

En la bibliografía se describen algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden producir un efecto directo sobre la transcripción y expresión de eNOS. En el caso de las estatinas, como ya se ha mencionado, ha sido posible demostrar tal aumento en la eNOS in vivo como efecto secundario. Sin embargo, en vista del intervalo conocido de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no está claro en qué medida se puede hacer uso de este efecto en una dosis no problemática desde el punto de vista toxicológico. Liao et al. reivindican en los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPasa y agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para aumentar la eNOS en células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, apoplejías o hipertensión pulmonar, sin embargo, sin indicar una forma específica para conseguir esto. En los documentos WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546, WO 02/064565, WO 2004/014369, WO 2004/014372 y WO 2004/014842 se han descrito ciertos derivados de amida que regulan positivamente la expresión de la NO sintasa endotelial, en particular N-cicloalquil amidas en las que el anillo cicloalquilo está condensado con un anillo de benceno o un anillo heteroaromático. En el documento WO 2004/094425 se han descrito ciertos derivados de triaza- y tetraaza-antracenediona que regulan positivamente la expresión de la NO sintasa endotelial. Sigue existiendo la necesidad de más compuestos que regulen positivamente la expresión de la NO sintasa endotelial, tengan un perfil de propiedades favorable y sean útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades tales como aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias o insuficiencia cardíaca, por ejemplo. Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los compuestos de la fórmula I son moduladores de la transcripción de NO sintasa endotelial y, en particular, estimulan o aumentan la expresión de eNOS, y son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades tales como los trastornos cardiovasculares mencionados.

Ya se han descrito ciertos compuestos incluidos en la fórmula I. En el documento JP 2004-262890 se describen compuestos que inhiben la síntesis del ácido 20-hidroxi-eicosatetraenoico (= 20-HETE) a partir del ácido araquidónico y que contienen un anillo de piridina o un anillo de benceno central sustituido. El anillo central lleva un grupo heterocíclico que, en el caso de un anillo de piridina central, está presente en la posición 5, y un grupo adicional de amplia diversidad estructural que, en el caso de un anillo de piridina central, está presente en la posición 2. Dicho grupo adicional, entre otros, puede ser un grupo imidazolin-2-on-1-ilo no sustituido, que se supone que significa un grupo 2-oxoimidazolin-1-ilo, o un grupo 2-oxopirrolidin-1-ilo no sustituido, que están unidos al anillo central por medio de un grupo alquiloxi. En el documento WO 02/070520 se describen algunos derivados de 3,5-dicianopiridina que son ligandos selectivos del receptor de adenosina y llevan un grupo fenilo en la posición 4 y grupos amino en la posición 2 y la posición 6, en donde un sustituyente alquilo en un grupo amino puede, entre otros, estar sustituido con grupos terminados en pirrolidinonilo y N-metil-imidazolidinonilo.

Los compuestos de fórmula I, en la que  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO que los tiene forma un grupo de fórmula

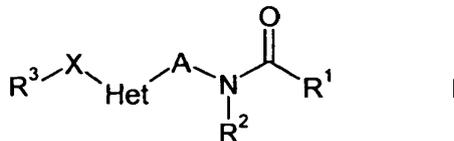


es decir compuestos en los que el grupo  $-N(R^2)-CO-R^1$  es un grupo ftalimido, que también se denomina grupo 1,3-dioxoisoindol-2-ilo o grupo 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo o grupo 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, se describen en varios documentos incluyendo DE 1913471, GB 1341375, US 5190589, US 5547972 y Lipinski et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2154. Estos compuestos ftalimido comúnmente son intermedios en la síntesis de los compuestos respectivos que contienen un grupo amino  $-NH_2$  usando la reacción de Gabriel, o son formas protegidas de estos compuestos amino.

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

sobre la transcripción o la expresión de eNOS y su uso en el tratamiento de enfermedades que se basan en este efecto.

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



5 en la que

A se elige entre  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y  $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  donde todos los grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^4$  iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y  $\text{NR}^{11}$  e Y se une al grupo Het;

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

10 X es un enlace directo;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N,  $\text{NR}^{12}$ , O, S, SO y  $\text{SO}_2$  que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y  $\text{SO}_2$  no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $\text{R}^8$  iguales o diferentes;

$\text{R}^3$  se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ )-, OH, alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), di(alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))amino, (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))-CONH-, di(alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ - y alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )- $\text{SO}_2$ -;

$\text{R}^4$  se elige entre alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y flúor;

$\text{R}^5$  se elige entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ )-, OH, alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), di(alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))amino, (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))-CONH-, di(alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN,  $\text{CF}_3$  y alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )- $\text{SO}_2$ -;

$\text{R}^8$  se selecciona entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ), OH, oxo, alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), di(alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))amino, (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))-CONH-, di(alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))aminocarbonilo, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))aminocarbonilo, (alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))carbonilo, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ - y alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )- $\text{SO}_2$ -, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden, independientemente unos de otros, estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ );

35  $\text{R}^{11}$  se elige entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))-CO-;

$\text{R}^{12}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))-CO-, cicloalquilo ( $\text{C}_3-\text{C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, (alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ))-O-CO- y fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -O-CO-, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ );

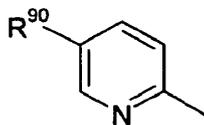
40  $\text{R}^{13}$  se elige entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), donde todos los grupos  $\text{R}^{13}$  son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

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

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

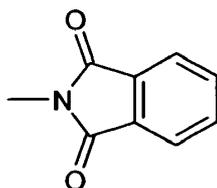
en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;

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



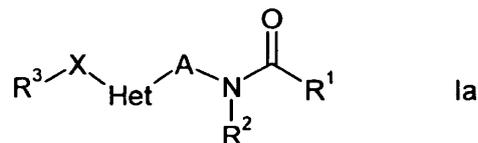
- 5 donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa por la línea que parte de la posición 2 del anillo piridina, y en la que  $R^{90}$  se elige entre imidazol-1-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, pirazin-2-ilo y pirazol-3-ilo pudiendo estar todos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

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



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

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



en la que

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

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

X es un enlace directo;

- 20  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente uno del otro entre alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), alqueno ( $C_3-C_{10}$ ), alquino ( $C_3-C_{10}$ ), cicloalquil ( $C_3-C_{10}$ )- $C_nH_{2n-}$ , fenil- $C_nH_{2n-}$ , naftalenil- $C_nH_{2n-}$  y heteroaril- $C_nH_{2n-}$ , y  $R^2$  puede además ser hidrógeno, en el que los grupos alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ ), alqueno ( $C_3-C_{10}$ ) y alquino ( $C_3-C_{10}$ ) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^6$  idénticos o diferentes, y los grupos  $C_nH_{2n}$  pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo ( $C_1-C_4$ ), y todos los grupos fenilo, naftalenilo y heteroarilo pueden, independientemente unos de otros, estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^7$  idénticos o diferentes,

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

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

R<sup>4</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), flúor y oxo;

R<sup>5</sup> se elige entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>NSO<sub>2-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))NHSO<sub>2-</sub>, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))NSO<sub>2-</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2-</sub>, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>6</sup> se elige entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN y CF<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>NSO<sub>2-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))NHSO<sub>2-</sub>, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))NSO<sub>2-</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2-</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), OH, oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilo, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, H<sub>2</sub>NSO<sub>2-</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2-</sub>, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden estar, independientemente unos de otros, sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>11</sup> se elige entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>CO-, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>CO- y heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>12</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CO-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>CO-, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>CO-, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>CO-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-O-CO- y fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>O-CO-, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>13</sup> se elige entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde todos los grupos R<sup>13</sup> son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

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

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

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

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

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

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

5 Siempre que puedan aplicarse, las explicaciones anteriores con respecto a los grupos alquilo se aplican de manera correspondiente a grupos alquilo divalentes, es decir, a grupos alcanodiilo y grupos alquileo, tales como el grupo metileno  $-\text{CH}_2-$  y los grupos polimetileno  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  que aparecen en el grupo A y en grupo alquilendioxi divalentes tales como  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$  o  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ , y los grupos  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ , que también pueden ser lineales o ramificados y/o pueden estar sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes que pueden localizarse en cualquier posición deseada. Por supuesto, el número de sustituyentes en general no puede superar al número de átomos de hidrógeno en el sistema parental sin sustituir que pueden reemplazarse con un sustituyente, y pueden ser, por ejemplo, uno o dos en el caso de un grupo  $\text{CH}_2$ . Son ejemplos del grupo  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ , en el que el número n es 1, 2 ó 3,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ . Si el número n en el grupo  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  es 0 (= cero), los dos grupos que se unen al grupo  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  se conectan directamente entre sí mediante un enlace sencillo. De igual forma, si el grupo X es un enlace directo, los grupos  $\text{R}^3$  y Het se conectan directamente entre sí mediante un enlace sencillo.

15 Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo y ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes que pueden localizarse en cualquier posición deseada. En general, además de cualquier otro sustituyente especificado, todos los grupos cicloalquilo pueden tener uno o más, por ejemplo uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) iguales o diferentes, por ejemplo sustituyentes metilo, que pueden localizarse en cualquier posición deseada. Son ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, 4-metilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo o 2,3-dimetilciclopentilo.

25 Si un grupo como fenilo, naftalenilo y heteroarilo, que puede estar sustituido o no sustituido, se sustituye con uno o más sustituyentes, en general, puede llevar uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo. Los sustituyentes pueden estar localizados en cualquier posición deseada. Los grupos heteroarilo sustituidos pueden estar sustituidos en los átomos de carbono del anillo y/o en cualquier átomo de nitrógeno adecuado, es decir átomos de nitrógeno del anillo que en el sistema de anillos parental tienen un átomo de hidrógeno, donde los sustituyentes preferidos de cada uno de los átomos de nitrógeno del anillo sustituido son grupos alquilo, por ejemplo grupos alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), a menos que se indique otra cosa. Los átomos de nitrógeno del anillo adecuados, tales como los átomos de nitrógeno del anillo de un anillo piridina o de un anillo quinolina, también pueden estar presentes en forma de N-óxidos o en forma de sales cuaternarias, preferiblemente teniendo estas últimas un contra-anión que se deriva de un ácido fisiológicamente aceptable. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En un grupo fenilo disustituido, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Un grupo naftalenilo (= naftilo) puede ser naftalen-1-ilo o naftalen-2-ilo. En los grupos naftalen-1-ilo monosustituidos, el sustituyente puede localizarse en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en los grupos naftalen-2-ilo monosustituidos el sustituyente puede localizarse en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8. En los grupos naftalenilo disustituidos los sustituyentes pueden aparecer igualmente en cualquier posición deseada del anillo mediante el cual se une el grupo naftalenilo, y/o en el otro anillo.

Los grupos heteroarilo son preferiblemente grupos heterocíclicos, aromáticos, monocíclicos, de 5 miembros o de 6 miembros o grupos heterocíclicos, aromáticos, bicíclicos, de 9 miembros o de 10 miembros, donde los grupos bicíclicos contienen un anillo de 6 miembros condensado con un anillo de 5 miembros o dos anillos condensados de 6 miembros. En los grupos heteroarilo bicíclicos, uno o los dos anillos pueden ser aromáticos y uno o los dos anillos pueden contener miembros hetero en el anillo. Preferiblemente, los grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos contienen uno, dos o tres, por ejemplo uno o dos, miembros hetero en el anillo iguales o diferentes. Los miembros hetero del anillo o heteroátomos del anillo en los grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos se eligen generalmente entre N, O y S donde N incluye átomos de nitrógeno del anillo que tienen un átomo de hidrógeno o cualquier sustituyente como es el caso de heterociclos aromáticos de 5 miembros, tales como pirrol, pirazol o imidazol, por ejemplo. Los miembros hetero del anillo de los grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos pueden localizarse en cualquier posición deseada siempre que el sistema heterocíclico resultante se conozca en la técnica y sea estable y adecuado como un subgrupo en un fármaco. Por ejemplo, en general dos átomos de la serie O y S no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. Son ejemplos de heterociclos parentales de grupos heteroarilo y otros grupos heterocíclicos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, oxazol (= 1,3-oxazol), isoxazol (= 1,2-oxazol), tiazol (= 1,3-tiazol), isotiazol (= 1,2-tiazol), tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, 1,3-benzodioxol (= 1,2-metilendioxibenceno), 1,3-benzoxazol, 1,3-benzotiazol, benzoimidazol, cromano, isocromano, 1,4-benzodioxano (= 1,2-etilendioxibenceno), quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, ftalazina, tienotiofenos, 1,8-naftiridina y otras naftiridinas, acridina o pteridina. Los grupos heteroarilo, incluyendo grupos heteroarilo que representan  $\text{R}^3$ , y otros grupos heterocíclicos pueden unirse mediante cualquier átomo de carbono del anillo adecuado y, en el caso de heterociclos de nitrógeno, un átomo de nitrógeno del anillo. Preferiblemente, se unen mediante un átomo de carbono del anillo. Por ejemplo, tiofenilo (= tienilo) puede ser tiofen-2-ilo o tiofen-3-ilo, piridinilo (= piridilo) puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo, imidazolilo puede ser, por ejemplo, 1H-imidazol-

1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo o 1H-imidazol-5-ilo, quinolinilo (= quinolilo) puede ser quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo o quinolin-8-ilo. En el grupo piridin-2-ilo monosustituido el sustituyente puede localizarse en la posición 3, en la posición 4, en la posición 5 o en la posición 6, en el grupo piridin-3-ilo monosustituido el sustituyente puede localizarse en la posición 2, en la posición 4, en la posición 5 o en la posición 6, en el grupo piridin-4-ilo monosustituido el sustituyente puede localizarse en la posición 2 o en la posición 3.

Siempre que puedan aplicarse, las explicaciones anteriores con respecto a grupos heteroarilo se aplican de manera correspondiente a grupos heteroarilo divalentes, es decir, grupos heteroarileno, tales como el grupo Het en las fórmulas I y la. En general, un grupo heteroarilo divalente puede unirse a los grupos adyacentes mediante dos átomos adecuados cualesquiera en el anillo incluyendo átomos de carbono del anillo y/o, en el caso de heterociclos de nitrógeno, átomos de nitrógeno del anillo. Preferiblemente, se unen mediante dos átomos de carbono cualesquiera del anillo, en particular en el caso del grupo Het. En el caso de un grupo heteroarilo bicclico divalente, las posiciones mediante las que se une a los grupos adyacentes pueden encontrarse en el mismo anillo o en anillos diferentes. En el caso de un grupo divalente derivado de furano o tiofeno, por ejemplo, los grupos adyacentes pueden estar unidos en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5 o posición 3,4. Un grupo divalente derivado de 1,3-tiazol puede ser 1,3-tiazol-2,4-diilo, 1,3-tiazol-2,5-diilo o 1,3-tiazol-4,5-diilo. Un grupo divalente derivado de piridina puede ser piridina-2,3-diilo, piridina-2,4-diilo, piridina-2,5-diilo, piridina-2,6-diilo, piridina-3,4-diilo o piridina-3,5-diilo. En el caso de un grupo divalente asimétrico, la presente invención incluye todos los isómeros de posición, es decir, en el caso de un grupo piridina-2,5-diilo, por ejemplo, incluye el compuesto en el cual el grupo adyacente está presente en la posición 2 y el otro grupo adyacente está presente en la posición 5, como así también el compuesto en el que el grupo adyacente está presente en la posición 5 y el otro grupo adyacente está presente en la posición 2. Dependiendo del orden de clasificación de los grupos adyacentes en la nomenclatura del compuesto, en el nombre de un compuesto los números de las localizaciones de los grupos adyacentes puede diferir de los indicados anteriormente y, por ejemplo, un grupo piridina-2,5-diilo puede designarse como un grupo piridina-3,6-diilo.

El anillo heterocíclico que puede formarse con  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO representado en las fórmulas I y la que tiene  $R^1$  y  $R^2$ , siendo dicho anillo un anillo lactama, puede ser de 4 miembros, de 5 miembros, de 6 miembros, de 7 miembros, de 8 miembros, de 9 miembros o de 10 miembros, y puede estar saturado, es decir no contener ningún doble enlace dentro del anillo, o insaturado, incluyendo parcialmente insaturado y aromático, en particular parcialmente insaturado, y contener, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces dentro del anillo, con la condición de que el sistema de anillos respectivo se considere en la técnica estable y adecuado como un subgrupo en un fármaco. Son ejemplos de restos del anillos heterocíclicos formados con  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO, cuyos restos se unen al grupo A mediante el átomo de nitrógeno de dicho grupo N-CO representado en las fórmulas I y la, 2-oxo-azetidín-1-ilo, 2-oxo-pirrolidín-1-ilo, 2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2-oxo-piperidín-1-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridín-1-ilo, 2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridín-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridín-1-ilo, 2-oxo-azepán-1-ilo, 2-oxo-azocán-1-ilo, 2-oxo-azecán-1-ilo, 2-oxo-octahidrociclopenta[b]pirrol-1-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 2-oxo-octahidro-1H-indol-1-ilo, 1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, 1-oxo-octahidro-1H-isoindol-2-ilo, 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-1-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 2-oxo-decahidroquinolin-1-ilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-2-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 3-oxo-decahidroisoquinolin-2-ilo, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridín-5-ilo, 6-oxo-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridín-5-ilo, 3-oxo-pirazolidín-2-ilo, 2-oxo-imidazolidín-1-ilo, 5-oxo-imidazolidín-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidín-1-ilo, 6-oxo-hexahidropirimidín-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, 2-oxo-[1.3]diazepán-1-ilo, 7-oxo-[1.3]diazepán-1-ilo, 2-oxo-[1.4]diazepán-1-ilo, 7-oxo-[1.4]diazepán-1-ilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, 2-oxo-[1.3]oxazínán-3-ilo, 2-oxo-[1.3]oxazepán-3-ilo, 3-oxo-morfolín-4-ilo, 3-oxo-[1.4]oxazepán-4-ilo, 5-oxo-[1.4]oxazepán-4-ilo, 2-oxo-tiazolidín-3-ilo, 2-oxo-[1.3]tiazínán-3-ilo, 3-oxo-tiomorfolín-4-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1.4]tiazín-4-ilo, 2-oxo-[1.3]tiazepán-3-ilo, 3-oxo-[1.4]tiazepán-4-ilo, 5-oxo-[1.4]tiazepán-4-ilo. Como se aplica en general al anillo que puede formarse con  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO, todos los ejemplos indicados de grupos heterocíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos como se ha indicado anteriormente, por ejemplo con  $R^8$ . Por ejemplo, pueden estar sustituidos en uno o más, por ejemplo uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos, más preferiblemente uno, átomos de carbono del anillo con grupos oxo adicionales además del grupo oxo mencionado en los nombres indicados, y/o con uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro, preferiblemente uno o dos, grupos alquilo iguales o diferentes tales como grupos metilo, y/o en uno o más átomos de nitrógeno del anillo con un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) o un grupo alquil ( $C_1$ - $C_4$ )-CO- tal como metilo o acetilo donde dicho grupo representa  $R^{12}$ . Los ejemplos de grupos mencionados anteriormente que están sustituidos por un grupo oxo adicional incluyen 2,5-dioxo-pirrolidín-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidín-1-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidín-1-ilo, 2,6-dioxo-hexahidropirimidín-1-ilo, 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo (= 1,3-dioxo-isoindol-2-ilo) y 2,4-dioxo-tiazolidín-3-ilo. Además, como se aplica en general al anillo que puede formarse con  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO, los átomos de azufre del anillo de los grupos heterocíclicos indicados pueden tener uno o dos grupos oxo, es decir átomos de oxígeno doblemente enlazados, y de esta manera convertirse en grupos SO o  $SO_2$ , es decir en grupos sulfóxido o sulfona o S-óxidos o S,S-dióxidos. Por ejemplo, el átomo de azufre de un grupo 3-oxo-tiomorfolín-4-ilo puede tener uno o dos grupos oxo, y además del grupo 3-oxo-tiomorfolín-4-ilo también pueden estar presentes los grupos 1,3-dioxo-tiomorfolín-4-ilo y 1,1,3-trioxo-tiomorfolín-4-ilo en un compuesto de la invención.

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

Un grupo oxo, cuando se une a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre un átomo de carbono del sistema parental. De esta manera, si un grupo CH<sub>2</sub> está sustituido con oxo, es decir con un átomo de oxígeno doblemente enlazado, éste se convierte en un grupo CO. Evidentemente, un grupo oxo no puede aparecer en forma de un sustituyente sobre un átomo de carbono en un anillo aromático.

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

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

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de las fórmulas I y la, por ejemplo, hidratos o aductos con alcoholes.

50 En una realización de la presente invención, los grupos CH<sub>2</sub> del grupo A en los compuestos de fórmulas I y la no están sustituidos con sustituyentes R<sup>4</sup>. Si los grupos CH<sub>2</sub> del grupo A no están sustituidos, el grupo divalente -A- de fórmulas I y la puede reemplazarse con el grupo -Y'-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- donde Y' se une al grupo Het en las fórmulas I y la, e Y' se elige entre CH<sub>2</sub>, O, S y NR<sup>11</sup>. Particularmente preferiblemente, el grupo A de los compuestos de fórmulas I y la se elige entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, más particularmente preferiblemente entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, donde el átomo de nitrógeno y el átomo de oxígeno se unen al grupo Het. En una realización de la presente invención, el grupo A es el grupo -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- en el que el átomo de oxígeno se une al grupo Het. Preferiblemente, el grupo Y se elige entre O y NR<sup>11</sup> y más preferiblemente es O.

Una realización de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, que se define como se ha indicado anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la estimulación de la expresión de NO sintasa endotelial y para el tratamiento de una enfermedad en la que se desea dicha estimulación, o un incremento en el nivel de NO, por ejemplo, un trastorno cardiovascular

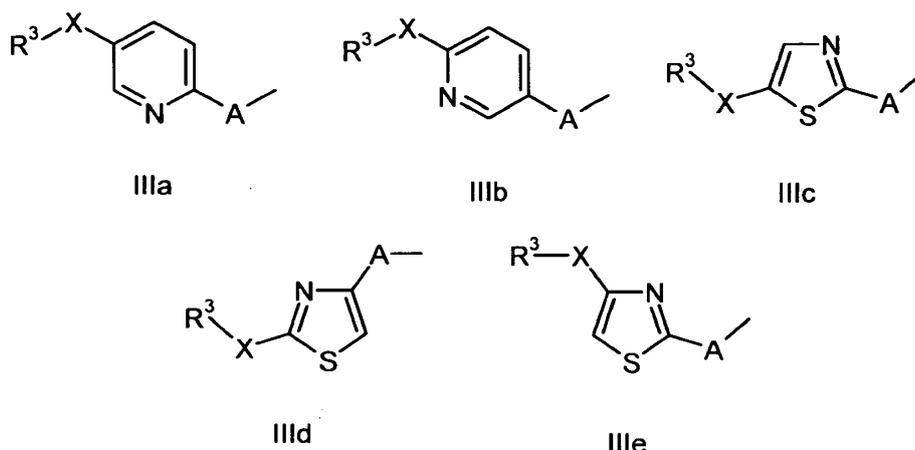
tal como la aterosclerosis, arteriopatía coronaria o insuficiencia cardiaca o cualquier otra enfermedad ya mencionada o que se mencionará a continuación.

El grupo Het en los compuestos de la fórmulas I y la se elige entre los grupos heteroarileno, piridindiilo y tiazoldiilo, es decir, los restos divalentes del piridono y tiazol, que pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^5$  idénticos o diferentes. En una realización de la invención, el grupo Het en los compuestos de las fórmulas I y la es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $R^5$  idénticos o diferentes.

En una realización de la presente invención los grupos que representan el grupo Het en los compuestos de las fórmulas I y la están unidos a los grupos adyacentes  $R^3$ -X y A mediante cualquiera dos átomos de carbono del anillo. Preferiblemente, un grupo piridindiilo que representa Het se une a los grupos adyacentes mediante las posiciones 3 y 6 del anillo piridina, donde dichas posiciones también pueden numerarse como posiciones 5 y 2, respectivamente, dependiendo del orden de clasificación de los grupos unidos al anillo piridina, donde cada uno de los grupos  $R^3$ -X y A puede estar presente en cada una de las posiciones. Es decir, en dicho grupo piridindiilo, que se une mediante las posiciones 3 y 6, el grupo  $R^3$ -X puede estar presente en la posición 3 y el grupo A en la posición 6, así como el grupo  $R^3$ -X puede estar presente en la posición 6 y el grupo A en la posición 3, y preferiblemente el grupo  $R^3$ -X está presente en la posición 6 y el grupo A en la posición 3.

Preferiblemente un grupo tiazoldiilo que representa Het está unido a los grupos adyacentes a través de las posiciones 2 y 5 o las posiciones 2 y 4, particularmente preferiblemente a través de las posiciones 2 y 4, donde cada uno de los grupos  $R^3$ -X y A puede estar presente en cada de una de las posiciones y preferiblemente el grupo  $R^3$ -X está presente en la posición 4 y el grupo A en la posición 2.

Los grupos preferidos Het incluyen así los grupos heteroaromáticos divalentes representados en las fórmulas siguientes IIIa a IIIe que representan realizaciones preferidas del resto estructural  $R^3$ -X-Het-A- en los compuestos de las fórmulas I y la, y en los que el grupo heteroaromático puede estar sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes  $R^5$  idénticos o diferentes.

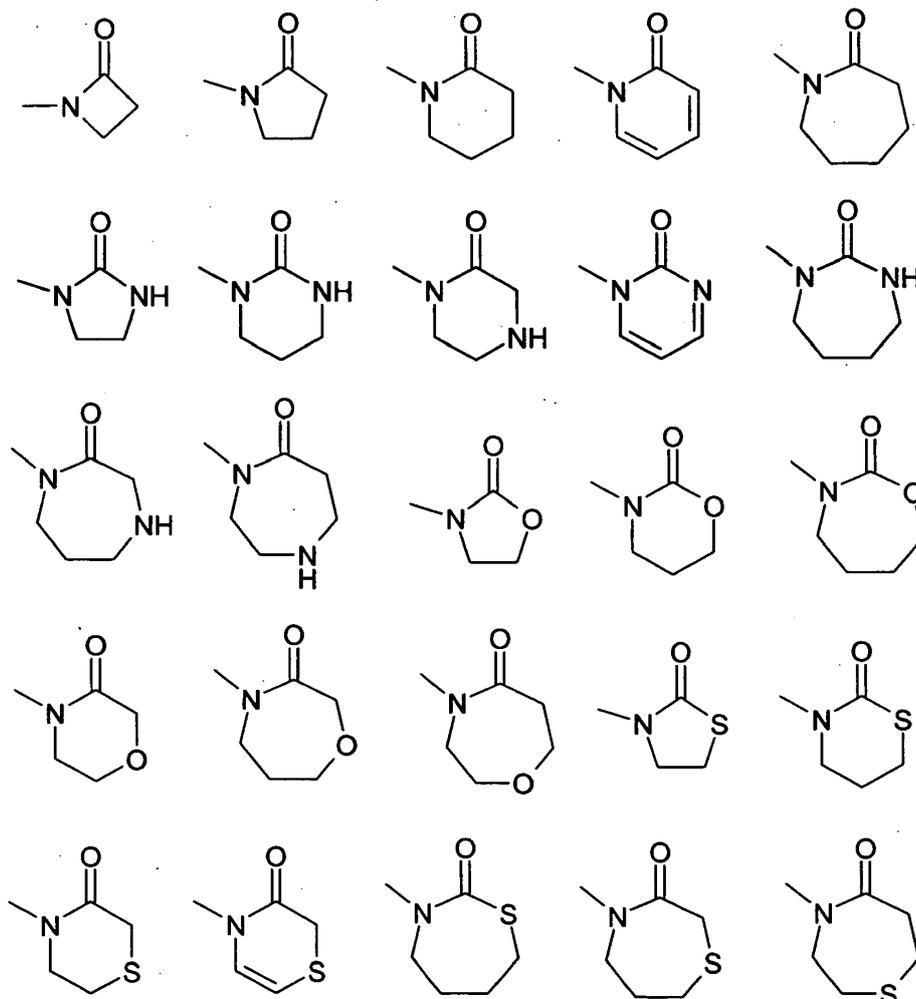


Los grupos Het particularmente preferidos o grupos de fórmula II incluyen los grupos heteroaromáticos divalentes representados en las fórmulas IIIb y IIIe, especialmente el grupo representado en la fórmula IIIb, que representa las realizaciones particular y especialmente preferidas del resto estructural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

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

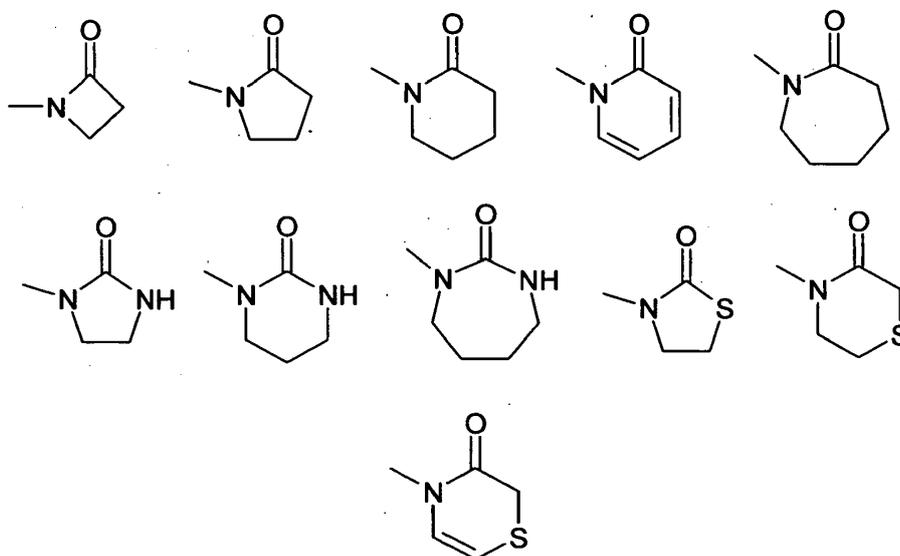
diferentes, preferiblemente está sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, más preferiblemente con uno, dos, tres o cuatro, particular y preferiblemente con uno, dos o tres, más particular y preferiblemente con uno o dos sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes sobre los átomos de carbono del anillo, además del grupo oxo representado en las fórmulas I y la y a grupos oxo sobre los átomos de azufre del anillo y/o grupos  $R^{12}$  sobre los átomos de nitrógeno del anillo que pueden estar presentes.

Si  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el grupo N-CO representado en las fórmulas I y la que los tiene, forman un anillo, en una realización de la invención forman un anillo saturado o insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros, por ejemplo un anillo monocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro del grupo hetero adicional en el anillo, elegido entre N,  $NR^{12}$ , O, S, SO y  $SO_2$ , donde el anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes. Otros miembros hetero del anillo que están presentes en un anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO que los tiene se eligen preferiblemente entre  $NR^{12}$ , O y S, más preferiblemente entre  $NR^{12}$  y S. El grupo  $-N(R^2)-CO-R^1$  de las fórmulas I y la que se forma si  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO que los tiene forman un anillo, se elige más preferiblemente entre 2-oxo-azetidín-1-ilo, 2-oxo-pirrolidín-1-ilo, 2-oxo-piperidín-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridín-1-ilo, 2-oxo-azepán-1-ilo, 2-oxo-imidazolidín-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidín-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropirimidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, 2-oxo-[1.3]diazepán-1-ilo, 2-oxo-[1.4]diazepán-1-ilo, 7-oxo-[1.4]diazepán-1-ilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, 2-oxo-[1.3]oxazinan-3-ilo, 2-oxo-[1.3]oxazepán-3-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 3-oxo-[1.4]oxazepán-4-ilo, 5-oxo-[1.4]oxazepán-4-ilo, 2-oxo-tiazolidín-3-ilo, 2-oxo-[1.3]tiazinan-3-ilo, 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1.4]tiazin-4-ilo, 2-oxo-[1.3]tiazepán-3-ilo, 3-oxo-[1.4]tiazepán-4-ilo y 5-oxo-[1.4]tiazepán-4-ilo, es decir entre los grupos representados en las siguientes fórmulas



donde el enlace mediante el cual el grupo se conecta al grupo A se representa con una línea que parte de un átomo de nitrógeno del anillo, y que en parte puede denominarse también de forma diferente con respecto a la indicación de la saturación, por ejemplo como 3-oxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-il en el caso del grupo 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazin-4-ilo. Particular y preferiblemente, el grupo que se produce si  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO que los tiene forman un anillo, se elige entre 2-oxo-azetidín-1-ilo, 2-oxo-pirrolidín-1-ilo, 2-oxo-piperidín-1-ilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridín-1-ilo, 2-oxo-azepán-1-ilo, 2-oxo-imidazolidín-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidín-1-ilo, 2-oxo-[1.3]diazepán-

1-ilo, 2-oxo-tiazolidin-3-ilo, 3-oxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-[1,4]tiazin-4-ilo, es decir entre los grupos representados en las siguientes fórmulas.

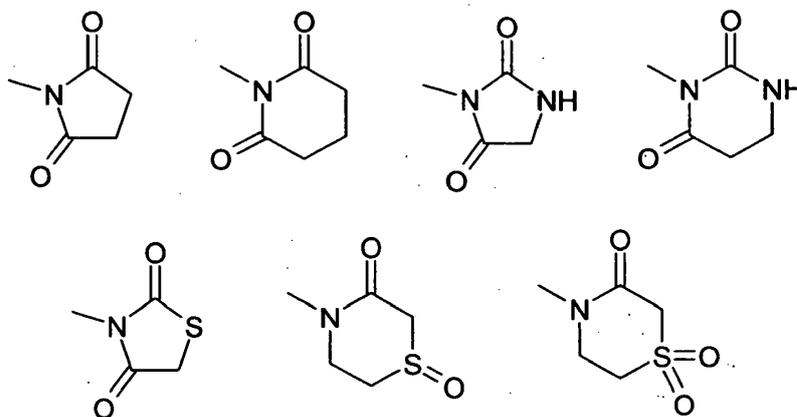


5

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

10

15



20

pudiendo estar todos sustituidos adicionalmente sobre átomos de carbono con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes y/o pueden tener sobre un átomo de nitrógeno del anillo que no se une al grupo A un grupo  $R^{12}$ , y que, igual que todos los grupos adecuados de los compuestos de fórmulas I y la, pueden estar presentes en formas tautoméricas, por ejemplo en forma de un grupo 2,5-dihidroxipirrol-1-ilo en el caso del grupo 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo, en forma de un grupo 2,5-dihidroxiimidazol-1-ilo en el caso del grupo 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, o en forma de un grupo 5-hidroxi-1,1-dioxo-2,3-dihidro-[1,4]tiazin-4-ilo en el caso del grupo 1,1,3-trioxo-tiomorfolin-4-ilo.

25

Si  $R^1$  y  $R^2$  no forman un anillo junto con el grupo N-CO que los tiene, preferiblemente se eligen independientemente entre sí entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_nH_{2n-}$ , fenil- $C_nH_{2n-}$  y heteroaril- $C_nH_{2n-}$ , más preferiblemente entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ -), fenilo, fenil- $CH_2$ -, heteroarilo y heteroaril- $CH_2$ -, particular y preferiblemente entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ -), fenilo- y heteroarilo-, y en cada caso  $R^2$  puede ser además hidrógeno, donde tanto los grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes, y tanto los grupos fenilo como heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^7$  iguales o diferentes. Si  $R^1$  y  $R^2$  no forman un anillo junto con el grupo N-CO que los tiene, en una realización de la

30

presente invención  $R^2$  es hidrógeno y  $R^1$  se define como se ha indicado. Si  $R^2$  es un grupo alqueno o un grupo alquino, preferiblemente el átomo de nitrógeno que tiene  $R^2$  no se conjuga con un doble enlace o triple enlace, es decir, preferiblemente el átomo de nitrógeno que tiene  $R^2$  no se une directamente a un átomo de carbono en un grupo alqueno o grupo alquino que es parte de un doble enlace o triple enlace.

5 En los compuestos de la fórmula Ia, los grupos  $R^1$  y  $R^2$  preferente e independientemente unos de otros se seleccionan entre alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_3-C_6$ ), alquino ( $C_3-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_nH_{2n-}$ , fenil- $C_nH_{2n-}$  y heteroaril- $C_nH_{2n-}$ , y  $R^2$  puede además ser hidrógeno, en el que los grupos alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), alqueno ( $C_3-C_6$ ) y alquino ( $C_3-C_6$ ) pueden todos estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^6$  idénticos o diferentes y los grupos  $C_nH_{2n}$  pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes  
10 seleccionados entre flúor y alquilo ( $C_1-C_4$ ), y todos los grupos fenilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^7$  idénticos o diferentes,

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

Particular y preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia, los grupos  $R^1$  y  $R^2$  se eligen entre alquilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquil ( $C_3-C_7$ )- $C_nH_{2n-}$ , fenil- $C_nH_{2n-}$  y heteroaril- $C_nH_{2n-}$ , y  $R^2$  puede ser además hidrógeno, donde tanto los grupos alquilo ( $C_1-C_4$ ) como cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^6$  iguales o diferentes, y todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $R^7$   
20 iguales o diferentes,

o  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N,  $NR^{12}$ , O, S, SO y  $SO_2$ , donde el anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes.  
25

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula I los grupos  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N,  $NR^{12}$ , O, S, SO y  $SO_2$ , donde el anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes.  
30

En una realización de la presente invención, los grupos  $R^1$  y  $R^2$  en los compuestos de fórmulas I y Ia, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N,  $NR^{12}$ , O, S, SO y  $SO_2$  que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y  $SO_2$  no puedan estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes, y donde las características preferidas de esta realización son las indicadas anteriormente. Por ejemplo, en una característica preferida de esta realización, el anillo formado con  $R^1$  y  $R^2$  junto con el grupo N-CO que los tiene es un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros, por ejemplo un anillo de 5 miembros o de 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo que se elige preferiblemente entre  $NR^{12}$ , O y S, más preferiblemente entre  $NR^{12}$  y S, y que puede estar sustituido, por ejemplo, con un grupo oxo sobre un átomo de carbono. En una realización de la presente invención, el anillo formado con  $R^1$  y  $R^2$  y el grupo N-CO que los tiene no contiene un miembro hetero adicional en el anillo además del átomo de nitrógeno que es parte del grupo N-CO, donde en esta realización el anillo puede estar igualmente sustituido o sin sustituir.  
35  
40  
45

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula Ia, el grupo  $R^3$  se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquiloxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo( $C_1-C_2$ )-, OH, alquiloxi ( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxo ( $C_1-C_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $C_1-C_4$ ),  $NH_2$ , alquilamino ( $C_1-C_4$ ), di(alquil ( $C_1-C_4$ ))amino, (alquil ( $C_1-C_4$ ))-CONH-, (alquil ( $C_1-C_4$ ))- $SO_2NH$ -, di(alquil ( $C_1-C_4$ ))aminocarbonilo-, (alquil ( $C_1-C_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $C_1-C_4$ ))carbonilo-, COOH,  $CONH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $H_2NSO_2$ - y alquil ( $C_1-C_4$ )- $SO_2$ -, y más preferiblemente con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquiloxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ )-, OH, alquiloxi ( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxo ( $C_1-C_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $C_1-C_4$ ),  $NH_2$ , alquilamino ( $C_1-C_4$ ), di(alquil ( $C_1-C_4$ ))amino, (alquil ( $C_1-C_4$ ))-CONH-, di(alquil ( $C_1-C_4$ ))aminocarbonilo-, (alquil ( $C_1-C_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $C_1-C_4$ ))carbonilo-, COOH,  $CONH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $H_2NSO_2$ - y alquil ( $C_1-C_4$ )- $SO_2$ -. Particular y preferiblemente, el grupo  $R^3$  en los compuestos de fórmulas I y Ia se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo, y preferiblemente es un grupo fenilo o un grupo heteroarilo y más  
50  
55  
60

preferiblemente es un grupo fenilo, donde todos estos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-. Un grupo heteroarilo que representa R<sup>3</sup> se elige preferiblemente entre piridinilo, quinolinilo, tiofenilo, isoxazolilo y pirimidinilo, más preferiblemente entre piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y tiofenilo, y en una realización de la invención es tiofenilo, donde todos estos grupos pueden estar sustituidos como se ha indicado. Preferentemente, los sustituyentes opcionales en el grupo R<sup>3</sup> se seleccionan entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno más átomos de flúor, y CF<sub>3</sub>, más preferentemente entre halógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Particular y preferentemente, R<sup>3</sup> es un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y CF<sub>3</sub>. Especial y preferiblemente, R<sup>3</sup> es un grupo fenilo que está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre átomos de halógeno y grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en particular entre átomos de flúor, átomos de cloro, grupos metilo y grupos etilo. Un grupo fenilo que representa R<sup>3</sup> es preferiblemente un grupo fenilo sustituido. En un grupo R<sup>3</sup> sustituido, el número de sustituyentes es preferiblemente uno, dos, tres, cuatro o cinco, más preferiblemente uno, dos, tres o cuatro, particular y preferiblemente uno, dos o tres, más particular y preferiblemente uno o dos. En una realización de la presente invención, el grupo R<sup>3</sup> es un grupo carbocíclico, es decir un grupo fenilo o un grupo naftalenilo, y en otra realización de la invención, el grupo R<sup>3</sup> es un grupo monocíclico, es decir un grupo fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo un grupo tienilo, y en otra realización de la invención, R<sup>3</sup> es un grupo fenilo, un grupo naftalenilo o un grupo heteroarilo monocíclico, por ejemplo un grupo tienilo, donde todos estos grupos pueden estar sustituidos como se ha indicado. En una realización de la presente invención, el grupo R<sup>3</sup> en los compuestos de fórmula la se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))NHSO<sub>2</sub>-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))NSO<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-SO<sub>2</sub>-.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula la, el grupo R<sup>4</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y flúor. Particular y preferiblemente, el grupo R<sup>4</sup> en los compuestos de fórmulas I y la se elige entre metilo y flúor, y especial y preferiblemente R<sup>4</sup> es flúor. El número total de sustituyentes R<sup>4</sup> en un grupo A sustituido, que en general puede ser de uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis, preferiblemente de uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente de uno o dos.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula la, el grupo R<sup>5</sup> se elige preferiblemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-. Particular y preferiblemente, el grupo R<sup>5</sup> en los compuestos de fórmulas I y la se elige entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y CF<sub>3</sub>. Se prefiere especialmente que el grupo Het en los compuestos de las fórmulas I y la no esté sustituido o esté sustituido con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor, cloro, metilo y CF<sub>3</sub>, en particular flúor, cloro y metilo, por ejemplo, sustituyentes de flúor, y se prefiere más especialmente que el grupo Het no esté sustituido. El número de sustituyentes R<sup>5</sup>, que están presentes sobre un grupo Het sustituido, preferiblemente es uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, particular y preferiblemente uno o dos, más particular y preferiblemente uno.

En los compuestos de fórmula la el grupo R<sup>6</sup> se elige preferiblemente entre flúor, OH, oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN y CF<sub>3</sub>. Se prefiere particularmente que el grupo R<sup>6</sup> en los compuestos de las fórmulas I y la se seleccione entre flúor, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo, COOH y CF<sub>3</sub>, más particularmente entre flúor, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo y COOH, especialmente entre (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo y COOH. El número de sustituyentes R<sup>6</sup> preferiblemente es uno, dos o tres, más preferiblemente uno o dos, particular y preferiblemente uno.

En los compuestos de fórmula la el grupo R<sup>7</sup> se elige preferiblemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo-, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo-, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-. Particular y preferiblemente, el grupo R<sup>7</sup> en los compuestos de fórmulas I y la se elige entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, OH, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-, más particular y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-

CONH- y CF<sub>3</sub>, especial y preferiblemente entre flúor, cloro, metilo, NH<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. El número de sustituyentes R<sup>7</sup> preferiblemente es uno, dos, tres o cuatro, más preferiblemente uno, dos o tres, particular y preferiblemente uno o dos, más particular y preferiblemente uno.

5 En los compuestos de la fórmula Ia, el grupo R<sup>8</sup> preferentemente se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), OH, oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquiliendioxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo, COOH, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>- y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-, en los que todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden, independientemente unos de otros, estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Se prefiere particularmente que el grupo R<sup>8</sup> en los compuestos de las fórmulas I y la se selecciona entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), OH, oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo, (alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))carbonilo, CONH<sub>2</sub>, CN y CF<sub>3</sub>, en los que todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar, independientemente unos de otros, sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Más particular y preferiblemente el grupo R<sup>8</sup> en los compuestos de fórmulas I y la se elige entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquiliendioxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))aminocarbonilo- y CF<sub>3</sub>, especial y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, y CF<sub>3</sub>, más especial y preferiblemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), oxo y CF<sub>3</sub>. Los sustituyentes R<sup>8</sup> que están presentes en un anillo no aromático en el heterociclo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el grupo N-CO que los porta, en particular en el anillo que contiene dicho grupo N-CO, por ejemplo en un heterociclo monocíclico no aromático formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el grupo N-CO, se seleccionan preferentemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), OH, oxo, NH<sub>2</sub>, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino y (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, más preferentemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub> y oxo, particularmente entre alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo, en los que todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden, independientemente unos de otros, estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). El número de sustituyentes R<sup>8</sup> preferiblemente es uno, dos, tres, cuatro o cinco, más preferiblemente uno, dos, tres o cuatro, particular y preferiblemente uno, dos o tres, más particular y preferiblemente uno o dos.

35 En los compuestos de fórmula Ia el grupo R<sup>11</sup> se elige preferiblemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CO-. Particular y preferiblemente, el grupo R<sup>11</sup> en los compuestos de fórmulas I y la se elige entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más particular y preferiblemente entre hidrógeno y metilo. Especial y preferiblemente, R<sup>11</sup> es hidrógeno.

40 En los compuestos de la fórmula Ia, el grupo R<sup>12</sup> preferentemente se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CO-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-CO-, fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-CO-, heteroaril-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-CO-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-O-CO- y fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-O-CO-, en los que todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Se prefiere particularmente que el grupo R<sup>12</sup> en los compuestos de las fórmulas I y la se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CO-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-CO-, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-O-CO- y fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-O-CO-, más particularmente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CO-, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>-CO- y (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-O-CO-, especialmente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, más especialmente entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En una realización de la presente invención el grupo R<sup>12</sup> es hidrógeno.

En los compuestos de fórmulas I y la el grupo R<sup>13</sup> se elige preferiblemente entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y más preferiblemente entre hidrógeno y metilo. Particular y preferiblemente, R<sup>13</sup> es hidrógeno.

50 En los compuestos de fórmula Ia un grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno, dos o tres miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR<sup>13</sup>, O y S. Particular y preferiblemente, un grupo heteroarilo en los compuestos de fórmulas I y la es un grupo aromático, monocíclico, de 5 miembros o de 6 miembros que contiene uno o dos miembros hetero en el anillo iguales o diferentes elegidos entre N, NR<sup>13</sup>, O y S.

55 En los compuestos de fórmula Ia el número n es preferiblemente 0, 1 ó 2, donde todos números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes. Particular y preferiblemente, el número n en los compuestos de fórmulas I y la es 0 ó 1, donde todos números n son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes. Un ejemplo del grupo fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub> donde el número n es 1 es el grupo bencilo (= fenil-CH<sub>2</sub>-).

60 En realizaciones preferidas de la presente invención, uno o más o todos los grupos contenidos en los compuestos de fórmulas I y la pueden tener independientemente entre sí cualquiera de las definiciones preferidas de los grupos

5 especificados anteriormente o una o varias cualesquiera de las denotaciones específicas que se incluyen por las definiciones de los grupos y que se han especificado anteriormente, todas las combinaciones de las definiciones preferidas y/o denotaciones específicas que son un objeto de la presente invención. Además, con respecto a todas las realizaciones preferidas, la invención incluye los compuestos de fórmulas I y la en todas las formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en todas las relaciones, y sus sales fisiológicamente aceptables, así como sus formas tautoméricas.

Por ejemplo, tal realización de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula Ia en la que A se elige simultáneamente de  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  y  $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$  en donde todos los grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^4$  idénticos o diferentes y en donde Y se elige de O, S y  $\text{NR}^{11}$  e Y está unido al grupo Het;

10 Het se elige entre pirindindiilo y tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^5$  iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

15  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se eligen independientemente entre sí entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , y heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , y  $\text{R}^2$  puede ser además hidrógeno, donde tanto los grupos alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) como cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ) pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^6$  iguales o diferentes, y todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^7$  iguales o diferentes,

20 o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo saturado o insaturado, monocíclico, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N,  $\text{NR}^{12}$ , O, S, SO y  $\text{SO}_2$ , donde el anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes  $\text{R}^8$ ;

$\text{R}^3$  es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$  y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

25  $\text{R}^4$  se elige entre metilo y flúor;

$\text{R}^5$  se elige entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$  y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

30  $\text{R}^6$  se elige entre flúor, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))carbonilo-,  $\text{COOH}$  y  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^7$  se elige entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor,  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$  y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

35  $\text{R}^8$  se selecciona entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), OH, oxo, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))carbonilo,  $\text{CONH}_2$ , CN y  $\text{CF}_3$ , en los que todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar, independientemente unos de otros, sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

$\text{R}^{11}$  se elige entre H y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

$\text{R}^{12}$  se elige entre H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CO-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO- y (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-O-CO-;

$\text{R}^{13}$  se elige entre hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

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

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

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

50 Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I y Ia en las que simultáneamente

A se elige entre  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  y  $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$  donde todos los grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^4$  iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y  $\text{NR}^{11}$  e Y se une al grupo Het;

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

5 X es un enlace directo;

$\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre N,  $\text{NR}^{12}$ , O, S, SO y  $\text{SO}_2$ , donde el anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $\text{R}^8$  iguales o diferentes;

10  $\text{R}^3$  es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$  y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

$\text{R}^4$  se elige entre metilo y flúor;

15  $\text{R}^5$  se elige de halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), OH, alquiloxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-mercapto,  $\text{NH}_2$ , alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-amino, di(alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CF}_3$  y alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

20  $\text{R}^8$  se selecciona entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), OH, oxo, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-, di(alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))carbonilo,  $\text{CONH}_2$ , CN y  $\text{CF}_3$ , en los que todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar, independientemente unos de otros, sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

$\text{R}^{11}$  se elige entre H y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

25  $\text{R}^{12}$  se elige entre H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , (alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CO-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO- y (alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-O-CO-;

$\text{R}^{13}$  se elige entre hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

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

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

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

Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I y Ia en las que simultáneamente

35 A se elige entre  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  y  $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$  donde Y se elige entre O y NH y donde Y se une al grupo Het;

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

X es un enlace directo;

40  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre  $\text{NR}^{12}$ , O y S, donde el anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $\text{R}^8$  iguales o diferentes;

45  $\text{R}^3$  es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ )-, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$  y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

$\text{R}^5$  se elige de halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), OH, alquiloxi( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-mercapto,  $\text{NH}_2$ , alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-amino, di(alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CF}_3$  y alquil( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ ;

R<sup>8</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo;

R<sup>12</sup> se elige entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

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

- 5 Otra de las realizaciones de la presente invención se refiere a compuestos de fórmulas I y la en las que simultáneamente

A se elige entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

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

- 10 X es un enlace directo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR<sup>12</sup>, O y S, donde el anillo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>8</sup> iguales o diferentes;

- 15 R<sup>3</sup> es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmecapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>;

- 20 R<sup>5</sup> se elige de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), OH, alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-mecapto, NH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo;

R<sup>12</sup> se elige entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- 25 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;

donde en esta realización el grupo Het preferiblemente es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>5</sup> iguales o diferentes.

- 30 Como en cualquier realización de la invención, en las realizaciones precedentes, que contienen definiciones ejemplares de compuestos de acuerdo con la invención, uno o más o todos los grupos pueden tener cualquiera de sus definiciones preferidas especificadas anteriormente o una o más cualesquiera de las denotaciones específicas que se incluyen por sus definiciones y que se han especificado anteriormente.

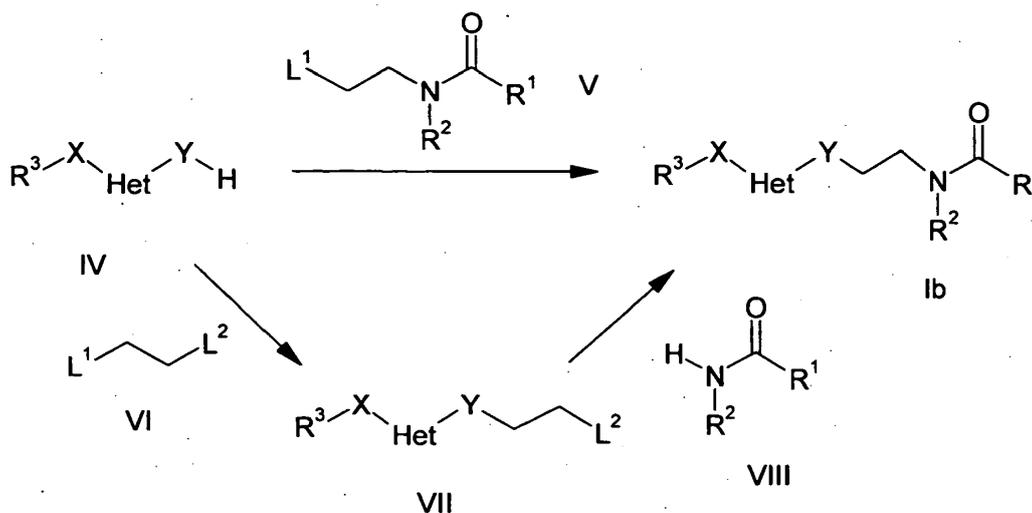
- 35 Una realización adicional de la presente invención se refiere a cualquiera de los compuestos individuales de las fórmulas I y la que se describen específicamente en la presente memoria, que incluyen los compuestos de todos los ejemplos descritos anteriormente, en forma del compuesto libre respectivo así como en forma de las sales de los mismos fisiológicamente aceptables en general y, si se describe en la presente memoria una sal específica, en forma de esta sal específica, así como a todas las forma tautómeras de los compuestos libres y sus sales si existen las formas tautómeras, es decir, esta realización abarca las sales fisiológicamente aceptables en general de cualquier compuesto individual descrito específicamente en la presente memoria, independientemente de si el compuesto se describe específicamente como el compuesto libre o como una sal específica. Por ejemplo, por lo que se refiere al compuesto 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona que se describe específicamente en forma del compuesto libre, son objeto de la presente invención "1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona" y "1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona o una sal fisiológicamente aceptable del mismo". Por lo que se refiere al compuesto 4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona que se describe específicamente en forma de su sal del ácido trifluoroacético, son objeto de la presente invención "4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona", "4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos" y "sal del ácido trifluoroacético de 4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona". De esta manera, un objeto de la presente invención es un compuesto elegido entre todos los compuestos individuales que se describen específicamente en este documento, con independencia de si éstos se describen en forma del compuesto libre o en forma de una sal específica, incluyendo los compuestos

- 50 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,  
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,  
4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,

- 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2,6-diona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,  
 4-(3-(6-(2-clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 5 4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2,5-diona,  
 3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-dimidazolidin-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2,5-diona,  
 10 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidid-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,  
 4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,  
 15 3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2,6-diona,  
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidid-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,  
 20 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,  
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)etil)piperidin-2-ona,  
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)etil)azetidid-2-ona,  
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 3-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2,4-diona,  
 25 3-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)etil)imidazolidin-2,4-diona,  
 1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-il)etil)pirrolidin-2-ona,  
 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrol-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 30 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)-1H-piridin-2-ona,  
 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,  
 3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)imidazolidin-2,4-diona,  
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona,  
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona,  
 35 1-(2-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-metiltofeno-2-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 40 1-(2-(6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 45 1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 50 1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 55 1-(2-(6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-etoxifenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 60 1-(2-(6-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-cloropiridin-4-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(5-cianotiofeno-2-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 65 1-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-3-il)etil)pirrolidin-2,5-diona,

1-(2-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 ácido 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propilcarbamoil)butírico,  
 2-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isoindol-1,3-diona,  
 1-(2-(5-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona,  
 N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)acetamida,  
 2-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)isoindol-1,3-diona,  
 4-cloro-N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)benzamida, (2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)amida del ácido  
 4-aminofurazan-3-carboxílico,  
 N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isonicotinamida,  
 N-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)acetamida,  
 N-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)benzamida,  
 (2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico,  
 1-(2-(6-(quinolin-8-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-metilsulfonilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona, y  
 1-(2-(6-(3-metilsulfonilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

Un objeto adicional de la presente invención son procesos de preparación mediante los cuales pueden obtenerse los compuestos de fórmulas I y la o sales de los mismos. Existen diversas formas para preparar los compuestos uniendo entre sí bloques de construcción adecuados. De acuerdo con uno de los procesos, mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de fórmulas I y la en las que el grupo A se refiere a  $-Y-CH_2-CH_2-$ , es decir compuestos de fórmula Ib en la que los grupos Het, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se definen como en los compuestos de fórmulas I y la, un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V se unen en una reacción de alquilación convencional.



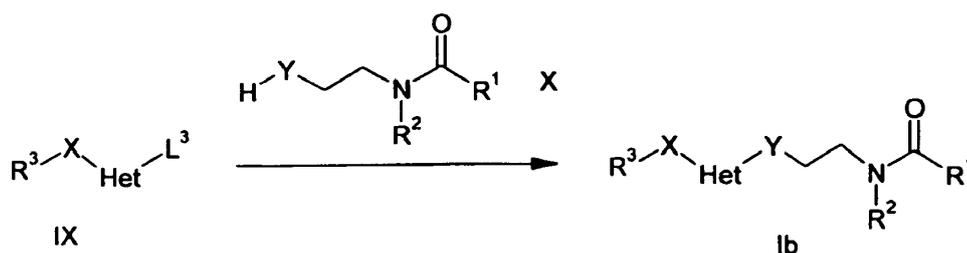
En los compuestos de fórmulas IV y V los grupos Het, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se definen como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos de fórmulas IV y V también pueden emplearse en forma de sales. El grupo  $L^1$  en los compuestos de fórmula V es un grupo saliente que puede sustituirse nucleófilamente con un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo mercapto que representa el grupo  $-Y-H$  en los compuestos de fórmula IV. Los ejemplos de grupos salientes  $L^1$  adecuados son halógeno, en particular cloro y bromo, y grupos arilsulfoniloxi y grupos alquilsulfoniloxi tales como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobenenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi. Cuando se emplean compuestos de fórmula V que contienen dichos grupos salientes  $L^1$ , para unir el ácido liberado de fórmula  $L^1-H$  y/o mejorar la nucleofilia del compuesto de fórmula IV en la reacción de alquilación, normalmente es ventajoso emplear una base adecuada tal como una amina, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina, etildiisopropilamina, piridina, una sal de amida, por ejemplo amida sódica o diisopropilamida de litio, un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de organolitio tal como n-butillitio, un hidruro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo hidruro de litio, hidruro sódico o hidruro de calcio, un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o hidróxido de amonio cuaternario, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de benciltrimetilamonio, un alcóxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico, terc-butóxido potásico, u otro compuesto de metal alcalino o de metal alcalinotérreo básico, por ejemplo un carbonato tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, un hidrogenocarbonato tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, u otra sal básica, o una mezcla de dos o más bases. La base puede emplearse antes de que se realice la reacción de

alquilación concreta con el fin de convertir el compuesto de fórmula IV en su sal correspondiente. La reacción de los compuestos de fórmulas IV y V se realiza normalmente en un disolvente inerte, que puede ser prótico o aprótico y acuoso o no acuoso, tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado, por ejemplo n-heptano, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, un éter, por ejemplo éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano (= DME), tetrahidrofurano (= THF), dioxano, un éster, por ejemplo acetato de etilo, acetato de butilo, una amida, por ejemplo N,N-dimetilformamida (= DMF), N-metilpirrolidin-2-ona (= NMP), un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, u otro disolvente, por ejemplo agua, piridina, sulfóxido de dimetilo (= DMSO), o una mezcla de dos o más disolventes, incluyendo una mezcla de agua y un disolvente orgánico que es miscible o inmiscible con agua. La reacción de los compuestos de fórmulas IV y V puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas. Usualmente, es ventajoso efectuar la reacción a temperaturas entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferentemente entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. Como es normal, las condiciones detalladas de una preparación específica, incluyendo el disolvente, la base, la temperatura, el orden de adición, las relaciones molares y otros parámetros, se eligen de manera convencional por el especialista en la técnica en vista de las características de los compuestos de partida y del compuesto diana.

Además de un grupo halógeno o de un sulfoniloxi, el grupo saliente  $L^1$  también puede ser, por ejemplo, un grupo hidroxilo, y la unión de los compuestos de fórmulas IV y V se realiza en condiciones de reacción de Mitsunobu. En dicha reacción, un compuesto hidroxilo se activa por reacción con un éster de ácido azodicarboxílico tal como dietilazodicarboxilato (DEAD) o diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y un fosfano tal como trifenilfosfano o tributilfosfano, volviéndose susceptible a la sustitución nucleófila. La reacción puede realizarse normalmente en condiciones moderadas en un disolvente aprótico tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Los detalles sobre la reacción de Mitsunobu se dan, por ejemplo, en Mitsunobu, Synthesis (1981) 1.

En lugar de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula V y por tanto introducir simultáneamente el grupo  $-CH_2-CH_2-$  y el grupo  $-N(R^2)-CO-R^1$ , estos dos grupos también pueden introducirse por etapas haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI y haciendo reaccionar después el compuesto obtenido de fórmula VII, o un compuesto generado a partir del compuesto de fórmula VII, con un compuesto de fórmula VIII. En los compuestos de fórmulas IV, VI, VII y VIII los grupos Het, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $L^1$  se definen como en los compuestos de fórmulas I y la y los compuestos de fórmula V y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos de fórmulas IV, VI y VII también pueden emplearse en forma de sales. El grupo  $L^2$  de los compuestos de fórmulas VI y VII puede ser un grupo saliente nucleófilamente sustituible como el grupo  $L^1$  y se define como el grupo  $L^1$  en el compuesto de fórmula V, y es igual o distinto de  $L^1$ . Si  $L^2$  es un grupo saliente, la formación del producto deseado de fórmula VII en la reacción de los compuestos de fórmulas IV y VI puede realizarse empleando condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo empleando un exceso del compuesto de fórmula VI, o empleando un compuesto de fórmula VI que contiene dos grupos salientes  $L^1$  y  $L^2$  de diferente reactividad. El grupo  $L^2$  del compuesto de fórmula VI, en lugar de ser un grupo saliente, también puede ser una forma protegida de un grupo saliente o un precursor de un grupo saliente que se convierte en un grupo saliente en el compuesto de fórmula VII. Por ejemplo, el grupo  $L^2$  en el compuesto de fórmula VI puede ser un grupo hidroxilo, o el grupo  $L^2$  en el compuesto de fórmula VI puede ser un grupo hidroxilo esterificado o eterificado que en el compuesto de fórmula VII se convierte en un grupo hidroxilo, y el grupo hidroxilo que representa el grupo  $L^2$  en el compuesto obtenido de fórmula VII puede convertirse en un átomo de halógeno o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un átomo de bromo por tratamiento con bromuro de hidrógeno o tribromuro de fósforo o un grupo metanosulfoniloxi por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo. Dichas conversiones pueden realizarse en condiciones convencionales conocidas por el especialista. Otro ejemplo de dicho compuesto de fórmula VI es un éster de ácido acético sustituido con 2-halógeno, por ejemplo un alquil ( $C_1-C_4$ )-éster del ácido 2-bromoacético. Después de la alquilación del compuesto de fórmula IV con dicho éster para dar un compuesto de fórmula VII en la que el resto  $-CH_2-CH_2-L^2$  se reemplaza con un resto  $-CH_2-CO-O$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ), el grupo éster puede reducirse en un grupo hidroxilo, por ejemplo con un agente reductor de hidruro complejo tal como borohidruro de litio, para dar un compuesto de fórmula VII en la que  $L^2$  es hidroxilo, que después puede convertirse en un compuesto de fórmula VII en la que  $L^2$  es metanosulfoniloxi, por ejemplo. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V, por ejemplo con respecto a bases que pueden añadirse, se aplican de forma correspondiente a las reacciones de los compuestos de fórmulas IV y VI y la reacción de los compuestos de fórmulas VII y VIII.

En lugar de introducir el grupo Y por medio del mismo compuesto de partida que introduce el resto  $R^3-X-Het-$ , el grupo Y también puede introducirse por medio del compuesto de partida que introduce el resto  $-N(R^2)-CO-R^1$  y un compuesto de fórmula Ib preparado por reacción de compuestos adecuados de fórmulas IX y X.

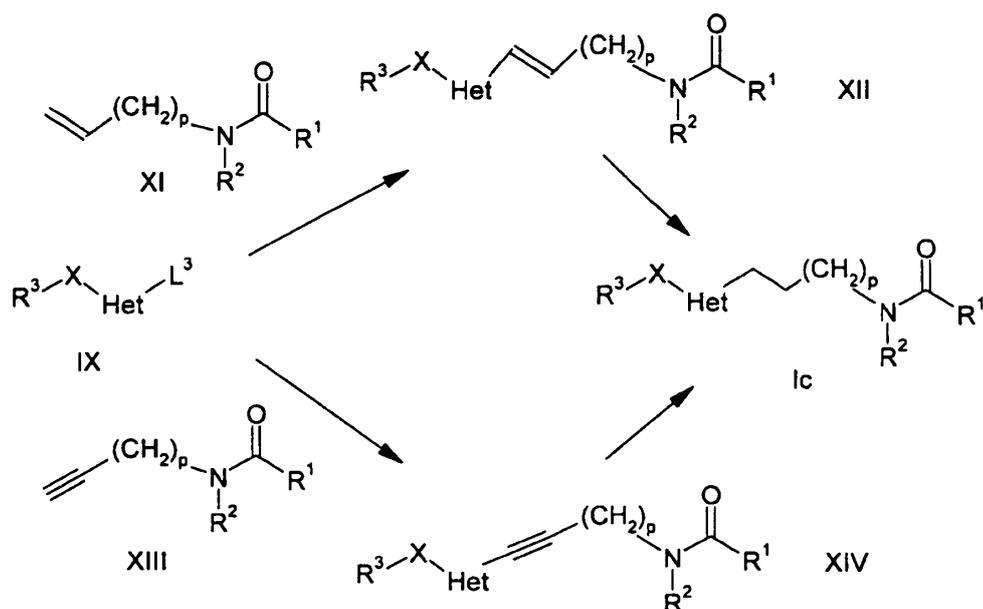


En los compuestos de fórmulas IX y X los grupos Het, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. El grupo L<sup>3</sup> en los compuestos de fórmula IX es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo Y en una reacción de sustitución nucleófila aromática. Los ejemplos de grupos salientes L<sup>3</sup> en un compuesto de fórmula IX que puede experimentar dicha reacción son halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, y grupos sulfonyloxi tales como trifluorometanosulfonyloxi. Los compuestos de fórmulas IX y X también pueden emplearse en forma de sales. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V, por ejemplo con respecto a bases que pueden añadirse, se aplican a la reacción de los compuestos de fórmulas IX y X de forma correspondiente.

Los compuestos de partida de fórmulas IV, V, VI, VIII, IX y X, así como otros compuestos de partida para la preparación de los compuestos de la invención discutidos en este documento, están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con, o de manera análoga a, procedimientos que se describen en la bibliografía y que son familiares para el especialista en la técnica.

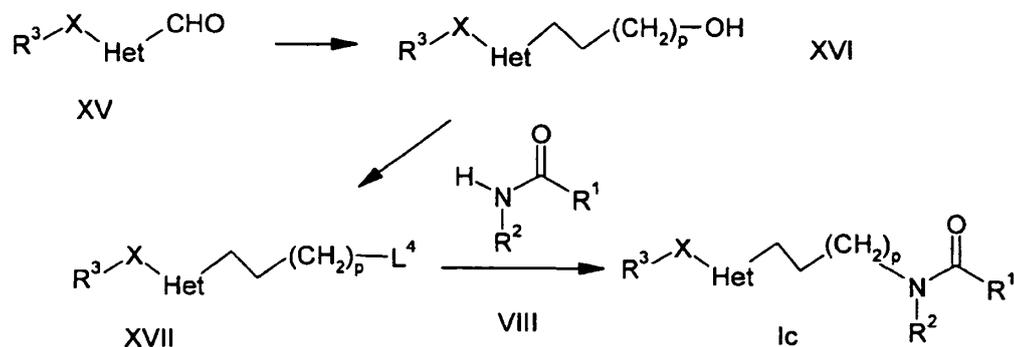
Los compuestos de fórmula IV y IX donde el grupo X es un enlace directo, pueden obtenerse en una reacción de acoplamiento de Suzuki catalizada con un metal de transición a partir de un compuesto heteroaromático sustituido con halógeno que comprende el grupo Het y un derivado de ácido bórico. Los compuestos de fórmulas V y X pueden obtenerse por acilación de aminas de fórmulas L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)-H y H-Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)-H o amidas alquilantes de fórmula VIII y opcionalmente modificando un grupo de una manera deseada, por ejemplo convirtiendo un grupo hidroxilo que representa el grupo H-Y- en un átomo de halógeno o un grupo sulfonyloxi que representa el grupo L<sup>1</sup>, tal como un átomo de bromo por tratamiento con bromuro de hidrógeno o tribromuro de fósforo o un grupo metanosulfonyloxi por tratamiento con cloruro de metanosulfonyloxi en condiciones convencionales (véase, por ejemplo, la preparación de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil éster del ácido metanosulfónico a partir de cloruro de metanosulfonyloxi y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina-2,5-diona descrita en el documento WO 2004/089903). Los compuestos de fórmula VIII pueden obtenerse por acilación de aminas de fórmula R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub> o, en el caso en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el grupo N-CO que los tiene formen un anillo, a partir de compuestos de partida bifuncionales adecuados tal como a partir de ácidos carboxílicos sustituidos con amino por ciclación o a partir de ácidos dicarboxílicos por conversión en imidas, por ejemplo.

Los compuestos de fórmulas I y Ia donde el grupo A se refiere a -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, es decir compuestos de fórmula Ic en la que el número p es ó 1 y los otros grupos se definen como en los compuestos de fórmulas I y Ia, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX con una amida de fórmula XI o XIII que comprende un resto alqueno o alquino terminal, respectivamente, en el sustituyente insaturado del átomo de nitrógeno para dar un intermedio de fórmula XII o XIV que después puede convertirse en un compuesto de fórmula Ic por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio.



En los compuestos de fórmulas IX y XI a XIV los grupos Het, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. El número p en los compuestos de fórmulas XI a XIV es 1. Como los grupos -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- que representan el grupo A en los compuestos de fórmulas I y la, los grupos alqueno y alquino de los compuestos de fórmulas XI a XIV pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes adecuados, por ejemplo sustituyentes alquilo. El grupo L<sup>3</sup> en los compuestos de fórmula IX es un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo trifluorometanosulfoniloxi, como se ha explicado anteriormente. La reacción de un compuesto de fórmula IX con un compuesto de fórmula XI o XIII se realiza respectivamente en condiciones de reacción de Heck y de reacción de Sonogashira bien conocidas, en presencia de un catalizador de un metal de transición tal como un catalizador de paladio y, en el caso de la reacción de Sonogashira, un co-catalizador de cobre tal como yoduro de cobre (véase de Meijere et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 33 (1994) 2379).

Un proceso adicional para la preparación de compuestos de fórmulas I y la donde el grupo A se refiere a -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, es decir compuestos de fórmula Ic en la que el número p es ó 1 y los otros grupos se definen como en los compuestos de fórmulas I y la, parte de aldehídos heteroaromáticos de fórmula XV en la que la cadena de carbonos puede alargarse para dar los compuestos hidroxialquilo de fórmula XVI que, después de la conversión del grupo hidroxilo en un grupo saliente para dar los compuestos de fórmula XVII, puede usarse para la alquilación de compuestos de fórmula VIII para dar compuestos de fórmula Ic.

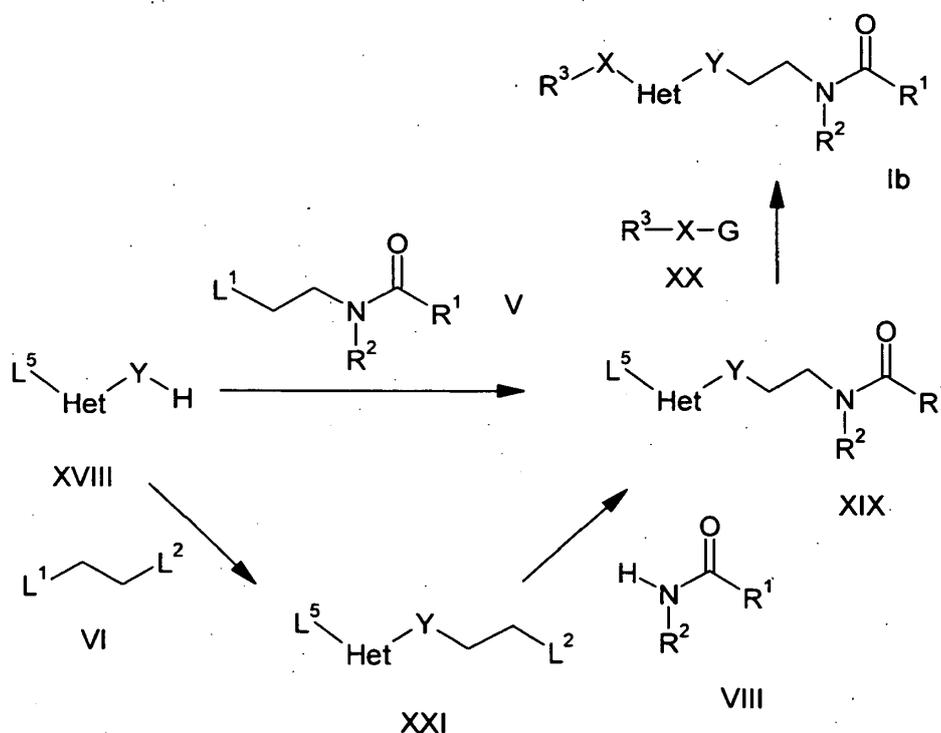


En los compuestos de fórmulas VIII y XV a XVII los grupos Het, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. El número p en los compuestos de fórmulas XVI y XVII es 1. Como los grupos -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- que representan el grupo A en los compuestos de fórmulas I y la, las cadenas de carbonos de los compuestos de fórmulas XV a XVII pueden estar opcionalmente sustituidas con sustituyentes adecuados, por ejemplo sustituyentes alquilo. En el caso de que el átomo de carbono adyacente al grupo Het tenga un grupo alquilo, el compuesto de partida de fórmula XV también puede ser de esta manera una cetona en lugar de un aldehído. El grupo L<sup>4</sup> en los compuestos de fórmula XVII es un grupo saliente nucleófilamente sustituible. De igual forma, como se ha explicado anteriormente con respecto al grupo saliente L<sup>1</sup>, los ejemplos de grupos salientes adecuados L<sup>4</sup> son halógeno, en particular cloro y bromo, y grupos arilsulfoniloxi y grupos

alquilsulfoniloxi tales como bencenosulfoniloxi, toluenosulfoniloxi, nitrobencenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi.

Para alargar la cadena de carbonos con dos átomos de carbono, el compuesto de fórmula XV puede condensarse en las condiciones de reacción de Knoevenagel con un derivado de ácido malónico, o en las condiciones de reacción de Wittig-Horner con un di(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)) (alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)) carbonilmetilfosfonato, por ejemplo. En el derivado de ácido cinámico heteroaromático intermedio de fórmula R<sup>3</sup>-X-Het-CH=CH-COOR<sup>30</sup>, en la que R<sup>30</sup> puede ser alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o hidrógeno, el resto -CH=CH- puede convertirse en un resto -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- por hidrogenación catalítica, por ejemplo en presencia de un catalizador de paladio, y el resto COOR<sup>30</sup> puede reducirse en un resto -CH<sub>2</sub>-OH, por ejemplo por reducción con un borohidruro complejo o hidruro de aluminio tal como borohidruro de litio, para dar un compuesto de fórmula XVI en la que p es 1. De igual forma, como se ha indicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula V y VII, la conversión del compuesto hidroxialquilo de fórmula XVI en el compuesto de fórmula XVII puede realizarse por medio de un agente halogenado tal como cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo o bromuro de hidrógeno en el caso de que L<sup>4</sup> sea halógeno, o un cloruro de sulfonilo o un anhídrido de ácido sulfónico tal como cloruro de metanosulfonilo o anhídrido de trifluorometanosulfonilo, por ejemplo, en el caso en el que L<sup>4</sup> sea un grupo sulfoniloxi. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V, por ejemplo con respecto a bases que pueden añadirse, se aplican de manera correspondiente a la reacción de los compuestos de fórmulas XVII y VIII. Los compuestos de fórmulas XVII y VIII también pueden emplearse en forma de sus sales.

En lugar de partir en la preparación de un compuesto diana de fórmula I o la de un compuesto que ya comprende todos los grupos R<sup>3</sup>, X y Het, tal como un compuesto de fórmula IV o IX o XVI, también es posible partir de un compuesto que sólo comprenda, por ejemplo, el grupo Het o los grupos X y Het e introducir el grupo R<sup>3</sup> o el resto R<sup>3</sup>-X- en una etapa posterior, o en la última etapa de la secuencia de reacción, después de haber unido el resto -X-Het-A-N(R<sup>2</sup>)-CO-R<sup>1</sup> o el resto -Het-A-N(R<sup>2</sup>)-CO-R<sup>1</sup>. Así, por ejemplo, cuando se prepara un compuesto de la fórmula Ib que se define como se indica anteriormente; en vez de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V, también se puede hacer reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII con un compuesto de la fórmula V y hacerse reaccionar el intermedio resultante de la fórmula XIX con un compuesto de la fórmula XX que introduce el resto R<sup>3</sup>-X-.

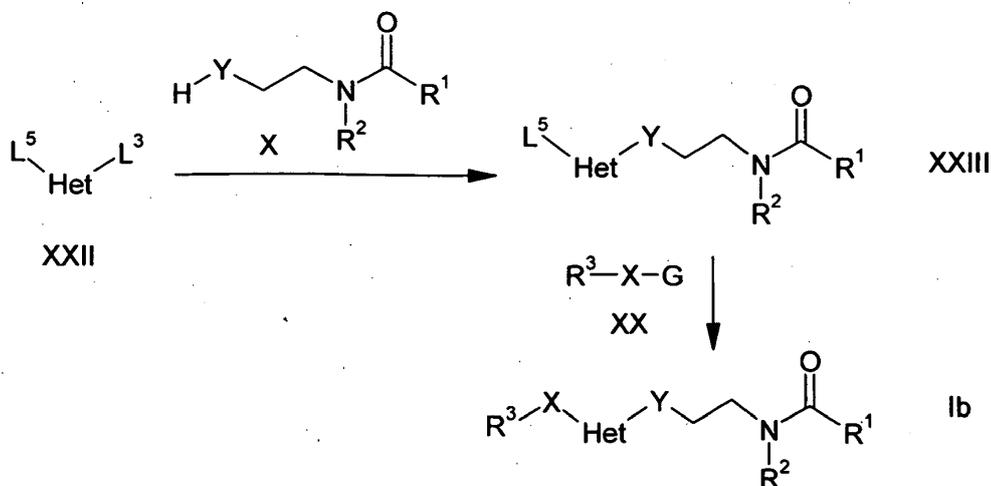


En los compuestos de fórmulas V, XVIII, XIX y XX los grupos Het, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. Los compuestos también pueden emplearse en forma de sus sales. El grupo saliente L<sup>1</sup> en los compuestos de fórmula V se define como se ha indicado anteriormente. De igual forma, como se ha explicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas IV y V, la reacción de los compuestos de fórmulas XVIII y V se realiza preferiblemente en presencia de una base. Todas las explicaciones anteriores sobre la reacción de los compuestos de fórmulas IV y V se aplican de manera correspondiente a la reacción de los compuestos de fórmulas XVIII y V. El grupo L<sup>5</sup> en los compuestos de fórmulas XVIII y XIX es un grupo saliente que puede reemplazarse con el grupo R<sup>3</sup>-X- en una reacción como ocurre

cuando se hacen reaccionar los compuestos de fórmulas XIX y XX. Los ejemplos de grupos salientes  $L^5$  adecuados en los compuestos de fórmulas XVIII y XIX son halógeno, en particular cloro, bromo y yodo, y grupos sulfoniloxi tales como trifluorometanosulfoniloxi. En el caso en el que el grupo X sea un enlace directo y el grupo G se une de esta manera directamente al grupo  $R^3$  mediante un enlace sencillo, el grupo G puede ser un derivado de ácido bórico, por ejemplo un grupo ácido bórico, y de esta manera el compuesto de fórmula XX es un compuesto de fórmula  $R^3-B(OH)_2$  en la que  $R^3$  se define como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores. La reacción del derivado de ácido bórico con un compuesto de fórmula XIX para dar un compuesto de fórmula Ib, en la que X es un enlace directo, puede realizarse en las condiciones de acoplamiento de Suzuki o acoplamiento de Suzuki-Miyaura conocidas, en presencia de un catalizador de metal de transición tal como un catalizador de paladio, por ejemplo acetato de paladio o tetraquis(trifenilfosfano)paladio, en un disolvente acuoso o no acuoso. Los detalles sobre dichas reacciones de acoplamiento de derivados de ácido bórico, que pueden usarse ventajosamente también en otros procesos para la preparación de los compuestos de la invención, e intermedios de los mismos se explican en Kotha et al., Tetrahedron 58 (2002) 9633, Miyaura, Topics in Current Chemistry 219 (2002) 11, o Walker et al., Angew. Chem. Int. Ed. 43 (2004) 1871, por ejemplo.

De una manera similar, como se ha descrito anteriormente, en lugar de hacer reaccionar compuestos de fórmulas IV y VI y hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, los compuestos de fórmula Ib también pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmulas XVIII y VI, haciendo reaccionar el compuesto resultante de fórmula XXI con un compuesto de fórmula VIII para dar un compuesto de fórmula XIX, y finalmente introduciendo el grupo  $R^3-X-$  en el siguiente compuesto haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula XX. Los grupos Het, Y y  $L^2$  en los compuestos de fórmula XXI se definen como en los compuestos de fórmula VII, el grupo  $L^5$  en los compuestos de fórmula XXI se define como el grupo  $L^5$  en los compuestos de las fórmulas XVIII y XIX. Con respecto a los otros compuestos implicados en este proceso, incluyendo ejemplos de compuestos de fórmula VI tales como ésteres del ácido 2-bromoacético, y condiciones de reacción adecuadas, se aplican de manera correspondiente las explicaciones anteriores.

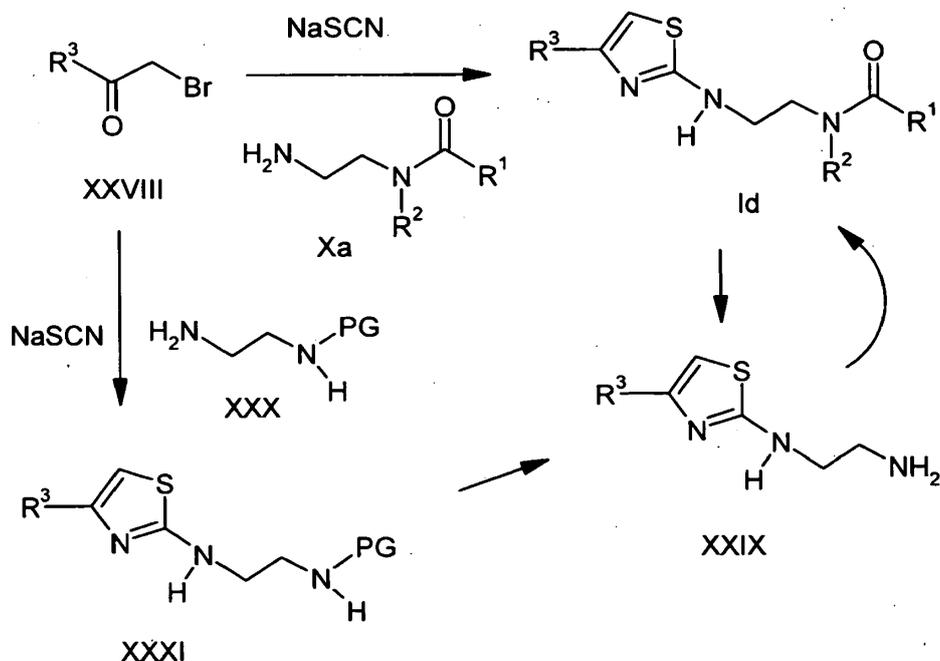
En este punto, en lugar de hacer reaccionar compuestos de fórmulas IX y X, los compuestos de fórmulas XXII y X pueden hacerse reaccionar para dar un compuesto de fórmula XXIII que después puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XX para dar un compuesto de fórmula Ib.



El grupo  $L^5$  en los compuestos de fórmulas XXII y XXIII puede ser un grupo saliente nucleófilamente sustituible como el grupo  $L^3$  y se define como el grupo  $L^3$ , es decir es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o flúor, o un grupo sulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, por ejemplo, y es igual o distinto de  $L^3$ . Si  $L^5$  es un grupo saliente, la formación del producto deseado de fórmula XXIII en la reacción de los compuestos de fórmulas XXII y X puede realizarse empleando condiciones de reacción adecuadas, o empleando un compuesto de fórmula XXII que contiene dos grupos salientes  $L^3$  y  $L^5$  de reactividad diferente, o beneficiándose de diferentes reactividades de grupos salientes que están presentes en diferentes posiciones del grupo Het en el caso en el que  $L^3$  y  $L^5$  sean iguales. La última situación se aplica a un compuesto de fórmula XXII tal como 2,5-dibromopiridina, por ejemplo, en la que el átomo de bromo de la posición 2 es más reactivo que el átomo de bromo de la posición 5 y que producirá un compuesto de fórmula XXIII que contiene un resto 5-bromopiridin-2-ilo en el que el átomo de bromo de la posición 5 puede reemplazarse después con el grupo  $R^3-X-$  (véase Tilley et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 386). El grupo  $L^5$  en el compuesto de fórmula XXII, en lugar de ser un grupo saliente, también puede ser una forma protegida de un grupo saliente o un precursor de un grupo saliente que se convierte en un grupo saliente en el compuesto de fórmula XXIII. Con respecto a los otros grupos de los compuestos de fórmulas XXII y XXIII y los otros compuestos implicados en este proceso así como las condiciones de reacción adecuadas, se aplican de manera correspondiente las indicaciones sobre el proceso discutido anteriormente. Los compuestos también pueden emplearse en forma de sus sales.



5 tiazol, el grupo X es un enlace directo y el grupo A es el grupo -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, es decir los compuestos de fórmula Id en la que los grupos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como se ha indicado anteriormente con respecto a los compuestos de fórmulas I y la, pueden prepararse haciendo reaccionar una 2-bromo-1-R<sup>3</sup>-etanona de fórmula XXVIII, en la que el grupo CH<sub>2</sub> puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente adecuado, por ejemplo un sustituyente alquilo, con un tiocianato, por ejemplo un tiocianato de metal alcalino tal como tiocianato sódico o tiocianato potásico, para dar una 2-tiocianato-1-R<sup>3</sup>-etanona que también puede aislarse si se desea, y con una N-(2-aminoetil)amida de fórmula Xa.



10 Los grupos R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> de los compuestos de fórmulas Xa y XXVIII se definen como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos deseados. La reacción de un compuesto de fórmula XXVIII con un tiocianato y un compuesto de fórmula Xa se realiza en general en un disolvente, por ejemplo un alcohol tal como metanol o etanol, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a aproximadamente 50°C. El grupo NH unido al anillo tiazol en los compuestos de fórmula Id y, en general, un grupo NH que representa el grupo Y en un compuesto de fórmulas I y la, también puede modificarse, por ejemplo por tratamiento con un agente acilante tal como un cloruro o anhídrido de ácido carboxílico para dar un compuesto de fórmulas I o la en las que el grupo Y es el grupo NR<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> es un grupo acilo. Los compuestos de fórmulas I y la en las que el grupo Y es el grupo NR<sup>11</sup> y R<sup>11</sup> es otro grupo distinto de hidrógeno y un grupo acilo, pueden prepararse de acuerdo con los procesos descritos anteriormente empleando un análogo del compuesto de fórmula Xa que contiene un grupo R<sup>11</sup>HN- respectivo en lugar del grupo H<sub>2</sub>N-.

15 El resto amida -N(R<sup>2</sup>)-CO-R<sup>1</sup> en los compuestos de fórmula Id, así como en los compuestos de fórmulas I y la como se ha definido anteriormente en general, puede hidrolizarse en condiciones convencionales para dar un compuesto amino de fórmula XXIX en la que el grupo R<sup>3</sup> se define como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, o, dependiendo del significado del grupo R<sup>2</sup> en los compuestos de fórmula Id, para dar un análogo del compuesto de fórmula XXIX que contiene un grupo -NHR<sup>2</sup> en lugar del grupo -NH<sub>2</sub>, donde los compuestos amino pueden convertirse de nuevo en compuestos adicionales de fórmula Id y de esta manera ser compuestos intermedios evaluables. Dicha hidrólisis puede realizarse por tratamiento de un compuesto de fórmula Id o un compuesto adecuado de fórmulas I o la, por ejemplo un compuesto en el que R<sup>1</sup> es un grupo metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno o más generalmente un compuesto de fórmula R<sup>3</sup>-X-Het-A-NH<sub>2</sub> que se acila sobre el grupo NH<sub>2</sub> y en la que R<sup>3</sup>, X, Het y A se definen como antes, con un ácido diluido, por ejemplo ácido clorhídrico, o un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo una solución de hidróxido sódico. En el caso en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el grupo N-CO que los tiene, en el compuesto de fórmula Id o el compuesto de fórmulas I o la o más generalmente en el derivado acilado del compuesto de fórmula R<sup>3</sup>-X-Het-A-NH<sub>2</sub>, forman un grupo 1,3-dioxoisindol-2-ilo (= grupo ftalimido), la conversión en el compuesto de fórmula Id o en el compuesto de fórmula R<sup>3</sup>-X-Het-A-NH<sub>2</sub> puede realizarse convenientemente por tratamiento con hidrazina, por ejemplo en un disolvente tal como etanol a reflujo, es decir de manera análoga a la síntesis de aminas de Gabriel bien conocida. Los compuestos de fórmula XXIX también pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVIII como se ha discutido anteriormente con un tiocianato, por ejemplo tiocianato sódico, y un 1,2-diaminoetano protegido de fórmula XXX para dar un compuesto de fórmula XXXI en la que el grupo R<sup>3</sup> se define como en los compuestos de fórmulas I y la y, además, cualquier grupo funcional puede

estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, y en la que el grupo amino se desprotege en condiciones convencionales para dar un compuesto de fórmula XXIX. El grupo protector de amino PG puede ser un grupo acilo o un grupo alquiloicarbonilo, por ejemplo un grupo terc-butiloicarbonilo (= Boc) que puede retirarse por tratamiento con ácido trifluoroacético (= TFA), un grupo benciloicarbonilo que puede retirarse por hidrogenación catalítica, o un grupo fluoren-9-ilmetoicarbonilo que puede retirarse por tratamiento con piperidina, por ejemplo.

La conversión de compuestos de fórmula XXIX en compuestos de fórmula Id, o en general de compuestos de fórmula  $R^3$ -X-Het-A-NH<sub>2</sub> en compuestos de fórmulas I y la, puede realizarse de acuerdo con procedimientos convencionales. Por ejemplo, para la introducción de un grupo acilo de fórmula R<sup>1</sup>-CO- la amina puede hacerse reaccionar con un cloruro de ácido carboxílico de fórmula R<sup>1</sup>-CO-Cl o un anhídrido de fórmula (R<sup>1</sup>-CO)<sub>2</sub>O, o con un ácido carboxílico de fórmula R<sup>1</sup>-COOH por medio de un reactivo de activación o reactivo de acoplamiento como los que se usan comúnmente en la preparación de amidas. Dichos reactivos adecuados incluyen carbodiimidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (= DCC) o diisopropilcarbodiimida (= DIC), tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metileno)amino)-1,1,3,3-tetrametiluronio (= TOTU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (= HATU), anhídrido del ácido propanofosfónico (PPA), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), y alquilésteres del ácido clorofórmico tales como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo. La acilación se realiza en general en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, diclorometano, THF, dioxano, DMF, NMP, en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, etildiisopropilamina, carbonato sódico, a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. El grupo NH<sub>2</sub> en los compuestos de fórmula XXIX, o en general en compuestos de fórmula R<sup>3</sup>-X-Het-A-NH<sub>2</sub>, también puede incorporarse en un anillo, como puede formarse en los compuestos de fórmulas I y la por medio de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el grupo N-CO que los tiene, por ejemplo por reacción con un derivado de ácido alcanocarboxílico sustituido con un ω-halógeno tal como un derivado de ácido 4-clorobutírico para dar un sistema de anillos 2-oxopirrolidin-1-ilo o un derivado de ácido 5-cloropentanoico para dar un sistema de anillos 2-oxopiperidin-1-ilo, o un derivado de ácido α,ω-dicarboxílico tal como anhídrido succínico o anhídrido ftálico para dar un sistema de anillos 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo o un sistema de anillos 1,3-dioxoisindol-2-ilo, respectivamente.

Otros compuestos de fórmulas I y la pueden obtenerse a partir de compuestos adecuados preparados de acuerdo con los procesos descritos anteriormente por funcionalización o modificación de los grupos funcionales contenidos, de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo por esterificación, amidación, hidrólisis, eterificación, alquilación, acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, conversión en sales, y otros.

Todas las reacciones usadas en las síntesis anteriores de los compuestos de fórmulas I y la se conocen per se por el especialista en la técnica y pueden realizarse en condiciones convencionales de acuerdo con o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Como ya se ha indicado anteriormente, dependiendo de las circunstancias del caso individual, para evitar la realización indeseada de una reacción o reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto, puede ser necesario o ventajoso en general bloquear temporalmente los grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegiendo los mismos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores que después se convierten en los grupos funcionales deseados. Como ejemplo adicional de grupos protectores, además de los grupos protectores de amino mencionados anteriormente, pueden mencionarse grupos protectores de éster de grupos ácido carboxílico, tales como ésteres terc-butílicos que pueden desprotegerse por tratamiento con ácido trifluoroacético, o ésteres bencilicos que pueden desprotegerse por hidrogenación catalítica. Como un ejemplo de un grupo precursor, se puede mencionar el grupo nitro, que se puede convertir en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Dichas estrategias sintéticas, y grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en un caso específico, se conocen por el experto. Si se desea, los compuestos obtenidos de fórmulas I y la, así como cualquier compuesto intermedio, pueden purificarse mediante procedimientos de purificación convencionales, por ejemplo por recristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmulas I y la son compuestos útiles farmacológicamente activos o farmacéuticamente activos que modulan la expresión de la NO sintasa endotelial, y más específicamente regulan positivamente, o estimulan, la expresión o transcripción de la NO sintasa endotelial, y que pueden emplearse como agentes farmacéuticos o ingredientes activos de medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, se entiende que el tratamiento comprende tanto la terapia, que incluye alivio y cura, de las enfermedades y los síntomas de las enfermedades como la prevención y la profilaxis de las enfermedades y los síntomas de las enfermedades, por ejemplo, la prevención de la aparición de síntomas de enfermedades asmáticas o la prevención de infarto de miocardio o de reinfarto de miocardio en pacientes afectados. Las enfermedades o síntomas de las enfermedades pueden ser agudos o crónicos. Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de las fórmulas I y la incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares como angina de pecho estable e inestable, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (= PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, restenosis, daño endotelial que sigue a PTCA (= angioplastia coronaria transluminal percutánea), hipertensión que incluye hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil y arritmia ventricular. A su vez, los compuestos de las fórmulas I y la reducen el riesgo cardiovascular en mujeres post-menopáusicas o después de la ingesta de anticonceptivos. Los compuestos de las fórmulas I y la

5 pueden adicionalmente utilizarse en el tratamiento, que incluye terapia y prevención, de la diabetes y complicaciones de la diabetes tales como nefropatía y retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, desempeño restringido de la memoria o capacidad restringida de aprender. Son indicaciones preferidas angina de pecho estable, cardiopatía coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes.

10 Los compuestos de las fórmulas I y la se pueden utilizar en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, preferentemente con compuestos capaces de aumentar el efecto de los compuestos de acuerdo con las fórmulas I y la. Los ejemplos de estos otros compuestos incluyen estatinas; inhibidores de ACE; antagonistas de AT1; inhibidores de argininas; inhibidores de PDE V; antagonistas de calcio; alfa bloqueantes; beta bloqueantes; metimazol y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B6; niacina.

15 Los compuestos de las fórmulas I y la y sus sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, se pueden administrar a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos propiamente dichos, mezclados entre sí o en la forma de composiciones farmacéuticas. Otros objetos de la presente invención son también, por lo tanto, los compuestos de las fórmulas I y la y sus sales fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, su uso como agentes moduladores, y más específicamente como agentes estimulantes o agentes que aumentan la expresión o transcripción de NO sintasa endotelial, por ejemplo en condiciones en las se desea una expresión incrementada de dicha enzima o un nivel de NO incrementado o la normalización de un nivel de NO disminuido en un paciente y, en particular, su uso en el tratamiento, incluyendo la terapia y prevención, de las enfermedades o síntomas anteriormente mencionados, como así también su uso para la preparación o elaboración de medicamentos para estos fines. Asimismo, un objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas o preparaciones farmacéuticas, que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de las fórmulas I o la y/o su sal fisiológicamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias excipientes y/o aditivos.

20 Los productos farmacéuticos según la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en la 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 por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, en la forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, 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 pulverizadores nasales o mezclas en aerosol o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o túbulos. La forma de administración preferida depende, entre otras cosas, de la enfermedad que se ha de tratar y de su gravedad.

25 La cantidad de un compuesto de las fórmulas I o la y/o sus sales fisiológicamente aceptables presentes en las composiciones farmacéuticas normalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 800 mg, preferentemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg, por dosis, pero dependiendo del tipo de la composición farmacéutica puede también ser superior. Las composiciones farmacéuticas usualmente comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de las fórmulas I o la y/o sus sales fisiológicamente aceptables. La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de un modo conocido per se. Para este fin, uno o más compuestos de fórmulas I o la y/o sus sales fisiológicamente aceptables, junto con una o más sustancias excipientes farmacéuticas (o vehículos) sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea una combinación de medicamentos, otros compuestos farmacológicamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se ponen en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que después puede usarse como agente farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

30 Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz, derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Las cápsulas de gelatina blanda y los supositorios pueden comprender, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Son sustancias excipientes adecuadas para la preparación de disoluciones, por ejemplo para inyección, o de emulsiones o jarabes, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro de sodio, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de las fórmulas I y la y sus sales fisiológicamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar composiciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico. Aparte del compuesto o compuestos de acuerdo con la invención y sustancias excipientes, las composiciones farmacéuticas también pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saporíferos, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

La dosis del compuesto de las fórmulas I o la que se ha de administrar y/o de su sal fisiológicamente aceptable depende del caso individual y, como es habitual, se debe adaptar a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se ha de tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del ser humano o animal que se ha de tratar, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos utilizados, de si el uso es para terapia de una enfermedad aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de las fórmulas I o Ia. En general, una dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en particular de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg (en todos los casos mg por kg de peso corporal) es apropiada para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg para obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o, en particular, cuando se administran dosis mayores, se pueden dividir en varias dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo la dosis diaria administrada.

Los compuestos de las fórmulas I y la también se pueden emplear para otros fines que no sean los indicados precedentemente. Los ejemplos no limitantes incluyen el uso como herramientas de diagnóstico, por ejemplo el uso en métodos para determinar la actividad de la NO sintasa endotelial en muestras biológicas, el uso como herramientas bioquímicas y el uso como intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo otros compuestos farmacológicamente activos.

### Ejemplos

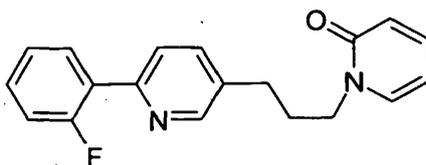
Los compuestos que contienen un grupo básico que se purificaron por HPLC preparativa usando un eluyente que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron en parte en forma de sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético (TFA) que no se representa en las fórmulas de los ejemplos. Los compuestos se caracterizaron por cromatografía líquida analítica a alta presión (HPLC) y/o espectrometría de masas (MS) y/o espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN). Los datos de MS se obtuvieron por ionización por pulverización de electrones (ESI). Las condiciones de HPLC fueron las siguientes.

Método A de HPLC (LC/MS): Columna: YMC J'sphere 33 x 2 mm; 4  $\mu$ . Caudal:

1 ml/min. Eluyente A1: agua que contenía TFA al 0,1%. Eluyente A2: acetonitrilo que contenía TFA al 0,1%. Gradiente: de 95% de eluyente A1 + 5% de eluyente A2 a 5% de eluyente A1 + 95% de eluyente A2 en 3,7 min.

### Ejemplo 1

**1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona**



#### a) Éster etílico del ácido 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propiónico

Una mezcla de 1000 mg (3,87 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-bromopiridin-3-il)propiónico, 596,3 mg (4,26 mmol) de ácido 2-fluorofenilborónico, 43,5 mg (0,19 mmol) de acetato de paladio, 101,6 mg (0,38 mmol) de trifetilfosfano, 3,88 ml de una solución 1 M de carbonato sódico, 23 ml de tolueno y 6 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5 h y, después de un periodo de refrigeración, se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 5:1 de n-heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 782 mg (74%).

#### b) 3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol

En una atmósfera de argón, se agitaron 400 mg (1,46 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propiónico y 63,8 mg (2,93 mmol) de borohidruro de litio en 20 ml de THF a 40°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, el precipitado se retiró por filtración con succión y al filtrado se le añadieron agua y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 241 mg (71%).

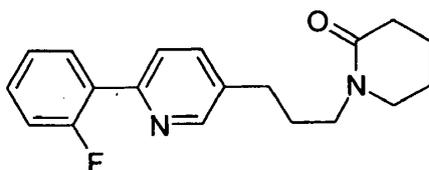
#### c) 5-(3-Bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina

Se agitaron 230 mg (0,99 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol en 10 ml de ácido bromhídrico (al 33% en ácido acético) a 60°C durante 6 h. Después de la concentración, se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 707 mg (71%).

**d) 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona**

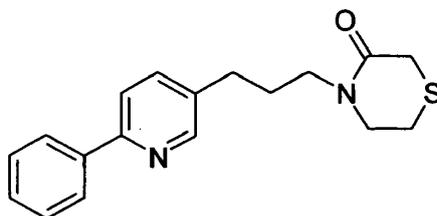
Se añadieron 8,2 mg (0,18 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 17,8 mg (0,19 mmol) de 2-hidroxipiridina en 5 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, se añadieron 50 mg (0,17 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se concentró, se mezcló con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%) Rendimiento: 11 mg (22%).

MS:  $M+H^+ = 309,1$ .

**Ejemplo 2****10 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona**

Se hicieron reaccionar 50 mg (0,17 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 18,5 mg (0,18 mmol) de piperidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 16 mg (31%).

MS:  $M+H^+ = 313,1$ .

**15 Ejemplo 3****4-(3-(6-Fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético****a) 3-(6-Bromopiridin-3-il)propan-1-ol**

En una atmósfera de argón, se agitaron 560 mg (2,17 mmol) de éster etílico del ácido 3-(6-bromopiridin-3-il)propiónico y 94,6 mg (4,34 mmol) de borohidruro de litio en 40 ml de THF a 40°C durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, el precipitado se retiró por filtración con succión y el filtrado se concentró y se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 450 mg (96%).

MS:  $M+H^+ = 216,1$ .

**25 b) 2-Bromo-5-(3-bromopropil)piridina**

Se agitaron 300 mg (1,38 mmol) de 3-(6-bromopiridin-3-il)propan-1-ol en 5 ml de ácido bromhídrico (al 33% en ácido acético) a 80°C durante 6 h. Después de la concentración, se añadió una solución de carbonato potásico, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 368 mg (95%).

**c) 4-(3-(6-Bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona**

Se añadieron 60,2 mg (1,38 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 161,7 mg (1,38 mmol) de tiomorfolin-3-ona en 5 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Posteriormente, se añadieron 350 mg (1,25 mmol) de 2-bromo-5-(3-bromopropil)piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h, se concentró, se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 421 mg.

**35 d) 4-(3-(6-Fenilpiridin-3-il)propil)-tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético**

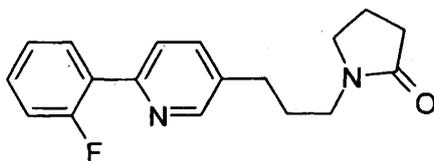
En una atmósfera de argón, una mezcla de 100 mg (0,32 mmol) de 4-(3-(6-bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, 46,4 mg (0,38 mmol) de ácido fenilborónico, 3,6 mg (0,016 mmol) de acetato de paladio, 8,3 mg (0,03 mmol) de trifenilfosfano, 320  $\mu$ l de una solución 1 M de carbonato sódico y 20 ml de tolueno se calentó a reflujo durante 5 h.

Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía 0,1% TFA). Rendimiento: 10 mg (7%).

MS:  $M+H^+ = 313,0$ .

#### 5 Ejemplo 4

##### 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

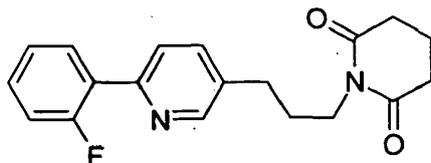


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 34,7 mg (0,41 mmol) de pirrolidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 50 mg (35%).

10 MS:  $M+H^+ = 299,1$ .

#### Ejemplo 5

##### 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona, sal del ácido trifluoroacético

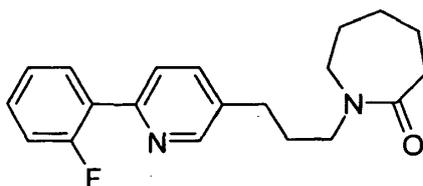


15 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 46,1 mg (0,41 mmol) de piperidina-2,6-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 38 mg (25%).

MS:  $M+H^+ = 327,1$ .

#### Ejemplo 6

##### 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

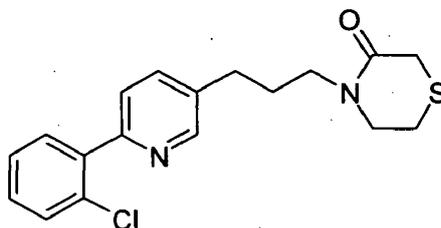


20 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 46,2 mg (0,41 mmol) de azepan-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 31 mg (23%).

MS:  $M+H^+ = 327,1$ .

#### Ejemplo 7

##### 4-(3-(6-(2-Clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético



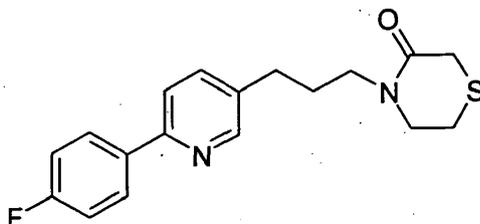
25

Se hicieron reaccionar 101,5 mg (0,32 mmol) de 4-(3-(6-bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona con 60,2 mg (0,38 mmol) de ácido 2-clorofenilborónico de manera análoga al ejemplo 3d). Rendimiento: 10 mg (7%).

MS:  $M+H^+ = 347,0$ .

### Ejemplo 8

#### 5 4-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético

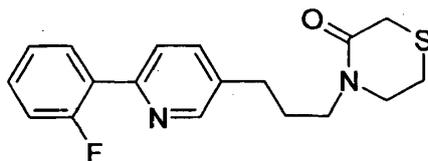


Se hicieron reaccionar 96 mg (0,3 mmol) de 4-(3-(6-bromopiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona con 59,7 mg (0,42 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico de manera análoga al ejemplo 3d). Rendimiento: 12 mg (9%).

MS:  $M+H^+ = 331,0$ .

### 10 Ejemplo 9

#### 4-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético

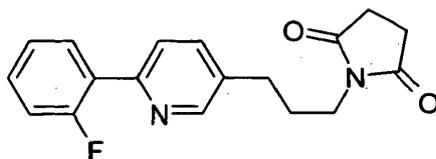


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 47,8 mg (0,41 mmol) de tiomorfolin-3-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 37 mg (24%).

15 MS:  $M+H^+ = 331,0$ .

### Ejemplo 10

#### 1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

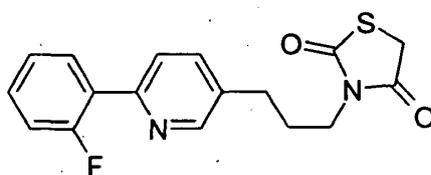


20 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 40,4 mg (0,41 mmol) de pirrolidina-2,5-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 67 mg (46%).

MS:  $M+H^+ = 313,1$ .

### Ejemplo 11

#### 3-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

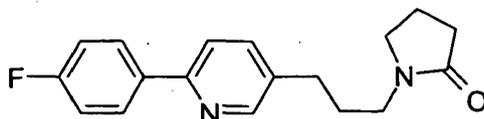


Se hicieron reaccionar 100 mg (0,34 mmol) de 5-(3-bromopropil)-2-(2-fluorofenil)piridina con 47,8 mg (0,41 mmol) de tiazolidin-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 20 mg (13%).

MS:  $M+H^+$  = 331,1.

### Ejemplo 12

#### 5 1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



#### a) 3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico

10 Se añadieron gota a gota 544,8 mg (4,75 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración a 1000 mg (4,32 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol (preparado de manera análoga al ejemplo 1a), partiendo de éster etílico del ácido 3-(6-bromopiridin-3-il)propiónico y ácido 4-fluorofenilborónico) y 656,3 mg (6,48 mmol) de trietilamina en 50 ml de cloruro de metileno. Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 1,3 g (97%)

MS:  $M+H^+$  = 310,1.

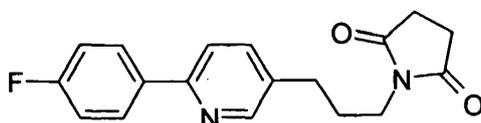
#### b) 1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

15 Se hicieron reaccionar 110 mg (0,36 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 36,1 mg (0,42 mmol) de pirrolidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 46 mg (31%).

MS:  $M+H^+$  = 299,2.

### Ejemplo 13

#### 1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

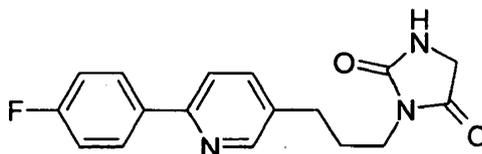


20 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 52,3 mg (0,52 mmol) de pirrolidina-2,5-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 35 mg (19%).

MS:  $M+H^+$  = 313,2.

### Ejemplo 14

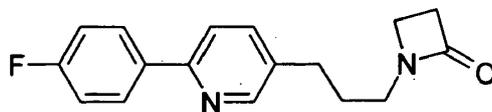
#### 25 3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 52,8 mg (0,52 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 8 mg (4%).

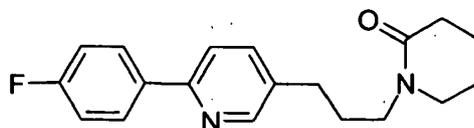
MS:  $M+H^+$  = 314,2.

30

**Ejemplo 15****1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidín-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

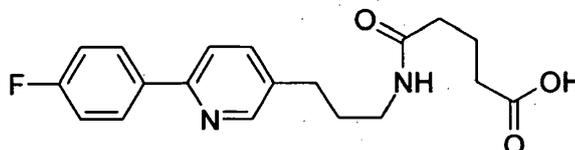
5 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 37,5 mg (0,52 mmol) de azetidín-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 8 mg (5%).

MS:  $M+H^+$  = 285,1.

**Ejemplo 16****1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidín-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

10 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 52,3 mg (0,52 mmol) de piperidín-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 19 mg (10%).

MS:  $M+H^+$  = 313,2.

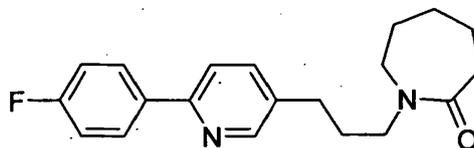
**Ejemplo 17****Ácido 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propilcarbamoil)butírico, sal del ácido trifluoroacético**

15 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 59,7 mg (0,52 mmol) de piperidín-2,6-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 18 mg (8%).

MS:  $M+H^+$  = 345,2.

**Ejemplo 18**

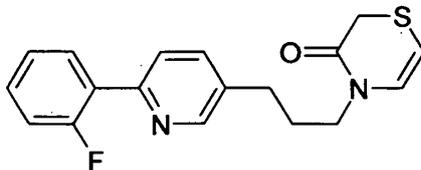
20 **1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepán-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 59,7 mg (0,52 mmol) de azepán-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 78 mg (40%).

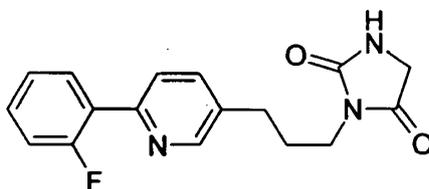
MS:  $M+H^+$  = 327,3.

25

**Ejemplo 19****4-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético**

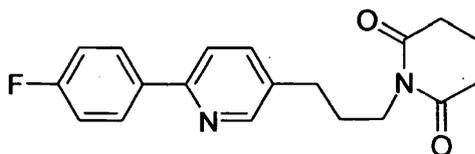
5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico (preparado a partir de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol de manera análoga al ejemplo 12a) con 44,7 mg (0,39 mmol) de 4H-[1,4]tiazin-3-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 56 mg (40%).

MS:  $M+H^+ = 329,2$ .

**Ejemplo 20****3-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético**

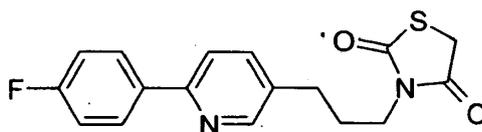
10 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico (preparado a partir de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol de manera análoga al ejemplo 12a) con 38,8 mg (0,39 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 51 mg (37%).

MS:  $M+H^+ = 314,2$ .

**Ejemplo 21****1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidina-2,6-diona, sal del ácido trifluoroacético**

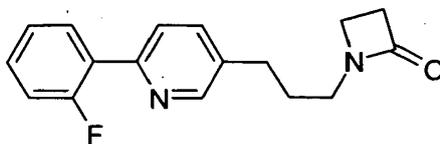
20 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 69,6 mg (0,61 mmol) de piperidina-2,6-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 77 mg (40%).

MS:  $M+H^+ = 327,2$ .

**Ejemplo 22****3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético**

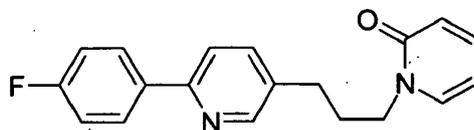
25 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 61,8 mg (0,52 mmol) de tiazolidin-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 53 mg (27%).

MS:  $M+H^+ = 331,2$ .

**Ejemplo 23****1-(3-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidín-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

5 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico (preparado a partir de 3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol de manera análoga al ejemplo 12a) con 32,2 mg (0,45 mmol) de azetidín-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 8 mg (5%).

MS:  $M+H^+$  = 285,2.

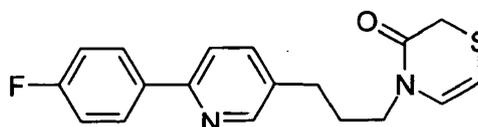
**Ejemplo 24****1-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

10 Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 50,2 mg (0,52 mmol) de 1H-piridin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 98 mg (52%).

MS:  $M+H^+$  = 309,2.

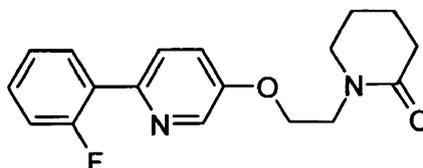
**Ejemplo 25**

15 **4-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona, sal del ácido trifluoroacético**



Se hicieron reaccionar 136 mg (0,44 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 60,7 mg (0,52 mmol) de 4H-[1,4]tiazin-3-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 17 mg (9%).

MS:  $M+H^+$  = 329,2.

**Ejemplo 26****1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)piperidín-2-ona, sal del ácido trifluoroacético****a) Éster metílico del ácido (6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)acético**

25 En una atmósfera de argón, se añadieron 157,3 mg (3,6 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 620 mg (3,27 mmol) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-ol en 25 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante 60 min, se añadieron 551,4 mg (3,6 mmol) de éster metílico del ácido bromoacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 687 mg (80%).

MS:  $M+H^+$  = 262,1.

30

**b) 2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etanol**

En una atmósfera de argón, se agitaron 675 mg (2,58 mmol) de éster metílico del ácido (6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)acético y 112,5 mg (5,17 mmol) de borohidruro de litio en 20 ml de THF a 60°C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, se concentró y se añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 350 mg (58%).

MS:  $M+H^+ = 234,1$ .

**c) 2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico**

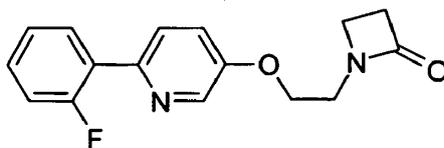
Se añadieron gota a gota 217,1 mg (1,89 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración a 340 mg (1,46 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etanol y 442,5 mg (4,37 mmol) de trietilamina en 25 ml de cloruro de metileno. Después de 7 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 394 mg (87%).

MS:  $M+H^+ = 312,2$ .

**d) 1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)-etil)piperidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

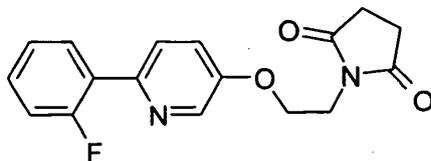
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 38,2 mg (0,38 mmol) de piperidin-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 15 mg (11%).

MS:  $M+H^+ = 315,1$ .

**Ejemplo 27****1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)azetidina-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 27,4 mg (0,38 mmol) de azetidina-2-ona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 4 mg (3%).

MS:  $M+H^+ = 287,1$ .

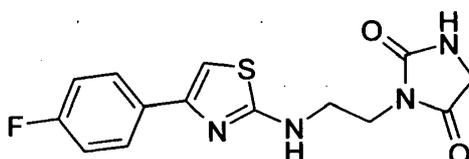
**Ejemplo 28****1-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 38,2 mg (0,38 mmol) de pirrolidina-2,5-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 52 mg (38%).

MS:  $M+H^+ = 315,1$ .

**Ejemplo 29**

**3-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético**

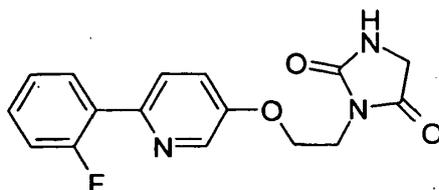


5 Se agitaron 200 mg (0,92 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 74,7 mg (0,92 mmol) de tiocianato sódico en etanol a 50°C durante 2 h. Se añadieron 165,5 mg (0,92 mmol) de hidrocloreto de 3-(2-aminoetil)imidazolidina-2,4-diona y 102,6 mg (1,01 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 9 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 82 mg (20%).

MS:  $M+H^+ = 321,0$ .

### Ejemplo 30

#### 3-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

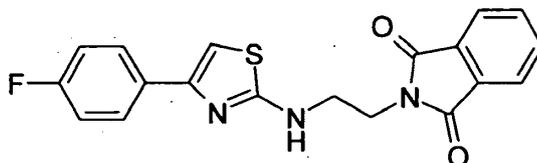


10 Se hicieron reaccionar 90 mg (0,29 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico con 34,7 mg (0,35 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 4 mg (3%).

MS:  $M+H^+ = 316,2$ .

### Ejemplo 31

#### 15 2-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isoindol-1,3-diona, sal del ácido trifluoroacético



##### a) Éster terc-butílico del ácido (2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)carbámico

20 Se agitaron 2,5 g (11,52 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona y 0,93 g (11,52 mmol) de tiocianato sódico en etanol a 50°C durante 2 h. Se añadieron 1,845 g (11,52 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2-aminoetil)carbámico, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró. Rendimiento: 3,04 g (78%)

##### b) N-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-il)etano-1,2-diamina, sal del ácido trifluoroacético

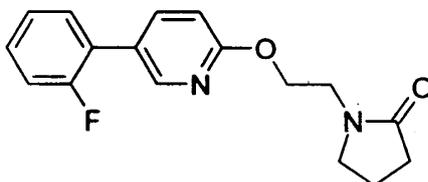
25 Una mezcla de 996 mg (2,95 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)carbámico y 5 ml de ácido trifluoroacético acuoso al 90% se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 122 mg (9%).

MS:  $M+H^+ = 238,1$ .

##### c) 2-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isoindol-1,3-diona, sal del ácido trifluoroacético

30 Una mezcla de 54,3 mg (0,11 mmol) de N-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)etano-1,2-diamina, sal del ácido trifluoroacético, 35,4 mg (0,35 mmol) de trietilamina, 17,3 mg (0,11 mmol) de anhídrido ftálico, 5 ml de tolueno y 1 ml de DMF se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la concentración, el residuo se extrajo con una solución acuosa de hidrogenosulfato sódico (pH 5) y una solución de hidrogenocarbonato sódico, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 16 mg (28%).

35 MS:  $M+H^+ = 368,1$ .

**Ejemplo 32****1-(2-(5-(2-Fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético****a) 1-(2-(5-Bromopiridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona**

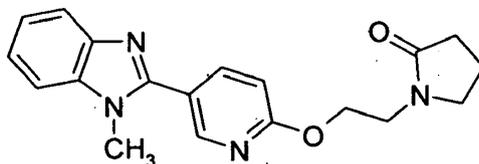
- 5 Se agitaron 2,45 g (19 mmol) de 1-(2-hidroxietil)-pirrolidin-2-ona y 0,83 g (19 mmol) de hidruro sódico (al 55% en aceite mineral) en 10 ml de NMP a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 3,0 g (12,7 mmol) de 2,5-dibromopiridina y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El aceite restante se recogió en 200 ml de terc-butil metil éter y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico. El sólido graso resultante se aisló por decantación del disolvente y se trató con una solución acuosa al 25% de hidróxido sódico. El producto se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Rendimiento: 2,75 g.

**b) 1-(2-(5-(2-Fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

- 15 Se disolvieron 88,3 mg (0,62 mmol) de ácido 2-fluorobencenoborónico, 150 mg (0,53 mmol) de 1-(2-(5-bromopiridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, 249 mg (0,79 mmol) de hidróxido de bario octahidrato y 20 mg de tetraquis (trifenilfosfano)paladio en 10 ml 1,2-dimetoxietano y 10 ml de agua y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01%). Rendimiento: 60 mg.

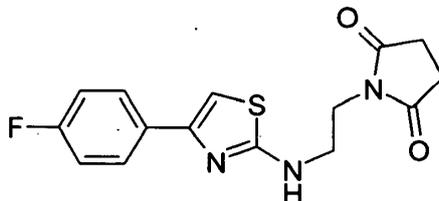
**Ejemplo 33**

- 20 **1-(2-(5-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**



El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 32a) por reacción de 500 mg (2,1 mmol) de 2-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-1H-benzoimidazol con 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 370 mg.

MS: M+H<sup>+</sup> = 337.

**Ejemplo 34****1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético****a) Éster metílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)acético**

- 30 Se agitaron 14,5 g (66,8 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanon y 5,42 g (66,8 mmol) de tiocianato sódico en 250 ml de etanol a 50°C durante 3 h. Se añadieron 5,95 g (66,8 mmol) de éster metílico del ácido aminoacético (preparado a partir de su hidrocioruro) en 25 ml de etanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se dejó en reposo durante una noche. Después de la concentración, al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró. Rendimiento: 8,6 g (48%)

MS: M+H<sup>+</sup> = 266,3.

**b) Éster metílico del ácido (terc-butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-amino)acético**

5 Se añadieron 360 mg (8,3 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 2 g (7,5 mmol) de éster metílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)acético en 25 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Posteriormente, se añadieron 1,8 g (8,3 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, 5:1 de n-heptano/acetato de etilo). Rendimiento: 440 mg (16%).

MS:  $M+H^+ = 367,2$ .

**c) Éster terc-butílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-(2-hidroxietil)-carbámico**

10 En una atmósfera de argón, se agitaron 435 mg (1,18 mmol) de éster metílico del ácido (terc-butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-amino)acético y 51,7 mg (2,37 mmol) de borohidruro de litio en 20 ml de THF a 60°C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se hidrolizó cuidadosamente con agua, el precipitado se retiró por filtración con succión y al filtrado se le añadieron agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. Rendimiento: 273 mg (68%).

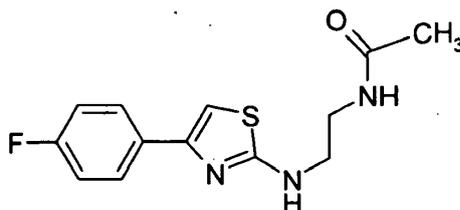
**d) 2-(terc-Butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)amino)etil éster del ácido metanosulfónico**

15 Se añadieron gota a gota 98,7 mg (0,86 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración a 265 mg (0,78 mmol) de éster terc-butílico del ácido (4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-(2-hidroxietil)-carbámico y 237,7 mg (2,35 mmol) de trietilamina en 25 ml de cloruro de metileno. Después de 4 h a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con agua y la fase orgánica se concentró. Rendimiento: 241 mg (74%).

**e) 1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético**

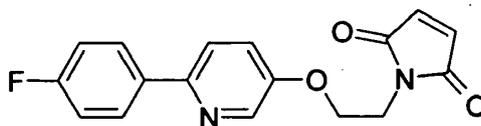
20 Se añadieron 23 mg (0,52 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) a 52,3 mg (0,52 mmol) de pirrolidina-2,5-diona en 5 ml de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. Posteriormente, se añadieron 100 mg (0,24 mmol) de 2-(terc-butoxicarbonil-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-amino)etil éster del ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Después de la concentración, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 5 mg (5%).

MS:  $M+H^+ = 320,1$ .

**Ejemplo 35****N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)acetamida**

30 Se hizo reaccionar 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona con N-(2-aminoetil)acetamida de manera análoga al ejemplo 31a). Rendimiento: 65 %.

MS:  $M+H^+ = 280,2$ .

**Ejemplo 36****1-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrol-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético**

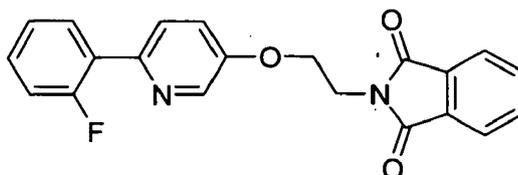
35 Se disolvieron 80 mg (0,42 mmol) de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol, 61,2 mg (0,43 mmol) de 1-(2-hidroxietil)pirrol-2,5-diona y 155,3 mg (0,59 mmol) de trifetilfosfano en 20 ml de THF. Después de enfriar a 0°C, se añadieron lentamente

136,2 mg (0,59 mmol) de di-terc-butil éster del ácido azodicarboxílico en 3 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se evaporó y se trató con acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La capa acuosa se evaporó y se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 17 mg.

5 MS:  $M+H^+ = 313,1$ .

#### Ejemplo 37

##### 2-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)isoindol-1,3-diona

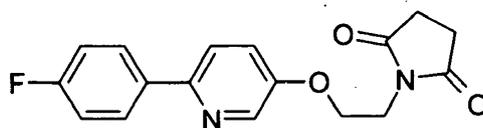


10 Se agitaron 500 mg (2,64 mmol) de 6-(2-fluorofenil)piridin-3-ol (preparado a partir de 2-bromo-5-nitropiridina y ácido 2-fluorofenilborónico; el grupo nitro se convirtió en el grupo hidroxilo de acuerdo con el método descrito en el documento WO 98/25920), 730,6 mg (5,28 mmol) de carbonato potásico y 738,6 mg (2,91 mmol) de 2-(2-bromoetil)-isoindol-1,3-diona en 10 ml de DMF a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trató con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía. Rendimiento: 189 mg.

15 MS:  $M+H^+ = 363,2$ .

#### Ejemplo 38

##### 1-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

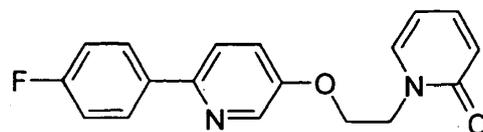


20 Se hicieron reaccionar 128,7 mg (0,58 mmol) de 2-(2,5-dioxipirrolidin-1-il)etil éster del ácido metanosulfónico y 100 mg (0,53 mmol) de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 30 mg.

MS:  $M+H^+ = 315,1$ .

#### Ejemplo 39

##### 1-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)-1H-piridin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

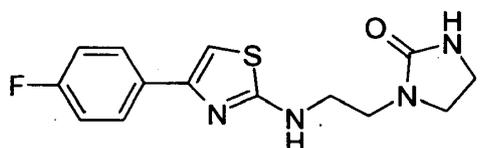


25 Se hicieron reaccionar 100 mg (0,63 mmol) de 1-(2-cloroetil)-1H-piridin-2-ona y 100 mg (0,53 mmol) de 6-(4-fluorofenil)piridin-3-ol de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 11 mg.

MS:  $M+H^+ = 311,1$ .

#### Ejemplo 40

##### 1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético



30

**a) 1-(4-Fluorofenil)-2-tiocianatoetanova**

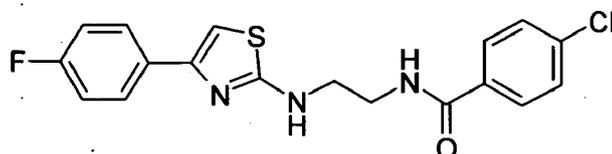
Se agitaron 10 g (46 mmol) de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanova y 3,74 g (46 mmol) de tiocianato sódico en 80 ml de etanol a 50°C durante 2 h. Después de la adición de agua, el sólido separado se aisló por filtración, se lavó y se secó. Rendimiento: 8,96 g.

5 MS:  $M+H^+ = 196,2$ .

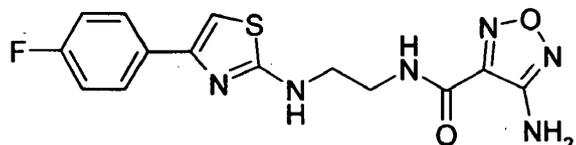
**b) 1-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**

Se agitaron 65,8 mg (0,5 mmol) de 1-(4-fluorofenil)-2-tiocianatoetanova y 99,5 mg (0,5 mmol) de 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona en 5 ml de etanol a 50°C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 17 mg.

10 MS:  $M+H^+ = 307,1$ .

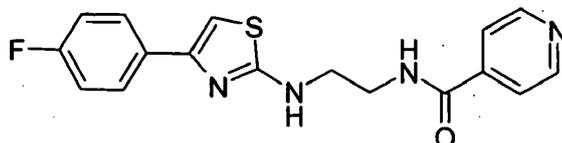
**Ejemplo 41****4-Cloro-N-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)benzamida, sal del ácido trifluoroacético**

El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 40b). Rendimiento: 30 mg. MS:  $M+H^+ = 376,1$ .

**Ejemplo 42****(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)amida del ácido 4-aminofurazan-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético**

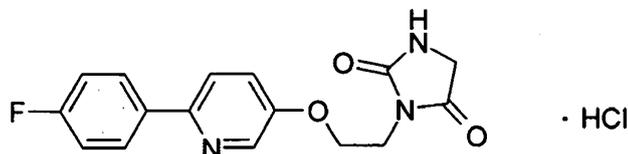
El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 40b). Rendimiento: 54 mg.

20 MS:  $M+H^+ = 349,1$ .

**Ejemplo 43****N-(2-(4-(4-Fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)isonicotinamida, sal del ácido trifluoroacético**

El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 40b). Rendimiento: 52 mg.

25 MS:  $M+H^+ = 343,1$ .

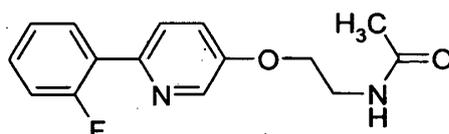
**Ejemplo 44****3-(2-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidina-2,4-diona, hidrocloreto**

Se hicieron reaccionar 100 mg (0,32 mmol) de 2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil éster del ácido metanosulfónico y 35,4 mg (0,35 mmol) de imidazolidina-2,4-diona de manera análoga al ejemplo 1d). La sal hidrocloreto se preparó por disolución del producto en ácido clorhídrico y liofilización. Rendimiento: 58 mg.

MS:  $M+H^+ = 316,1$ ,

#### 5 Ejemplo 45

##### N-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético



##### a) 2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina

10 Se agitaron 189 mg (0,52 mmol) de (2-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)isoindol-1,3-diona y 236 mg (4,72 mmol) de hidrazina hidrato (24%) en 10 ml de etanol a reflujo durante 7 h. Después de un periodo de refrigeración, el residuo se filtró, se lavó y se secó. Rendimiento: 165 mg.

MS:  $M+H^+ = 233,3$ .

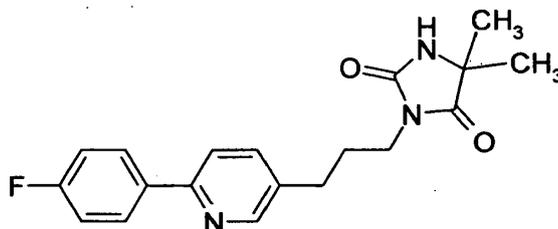
##### b) N-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)acetamida, sal del ácido trifluoroacético

15 Se agitaron 59,9 mg (0,26 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina y 52,2 mg (0,52 mmol) de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se añadieron lentamente 31,6 mg (0,31 mmol) de anhídrido del ácido acético. La mezcla se agitó durante 4 h, se lavó con agua, se evaporó y se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 17 mg.

MS:  $M+H^+ = 275,1$ .

#### Ejemplo 46

##### 20 3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona, sal del ácido trifluoroacético

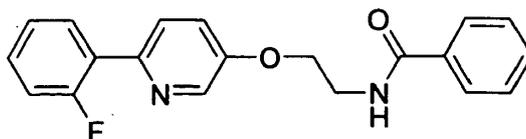


Se hicieron reaccionar 69 mg (0,226 mmol) de 3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil éster del ácido metanosulfónico con 43,44 mg (0,339 mmol) de 5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona en presencia de 2,7 mg (0,34 mmol) de hidruro de litio de manera análoga al ejemplo 1d). Rendimiento: 37 mg.

25 MS:  $M+H^+ = 342,12$ .

#### Ejemplo 47

##### N-(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)benzamida, sal del ácido trifluoroacético

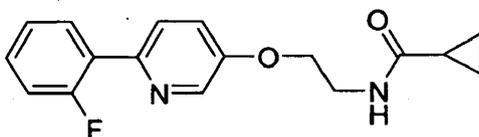


30 Se agitaron 28,9 mg (0,24 mmol) de ácido benzoico, 49,9 mg (0,21 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina, 89,9 mg (0,27 mmol) de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio y 65,2 mg (0,64 mmol) de trietilamina en 8 ml de DMF a temperatura ambiente durante 2 h y a 40°C durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se trató con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se evaporó y se purificó por cromatografía (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 27 mg.

MS:  $M+H^+ = 337,1$ .

#### Ejemplo 48

**(2-(6-(2-Fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)amida del ácido ciclopropanocarboxílico, sal del ácido trifluoroacético**

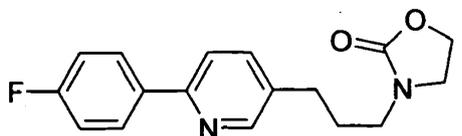


- 5 Se hicieron reaccionar 20,36 mg (0,24 mmol) de ácido ciclopropanocarboxílico y 49,94 mg (0,21 mmol) de 2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etilamina de manera análoga al ejemplo 47, Rendimiento: 15 mg.

MS:  $M+H^+ = 301,2$ .

#### Ejemplo 49

**3-(3-(6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético**



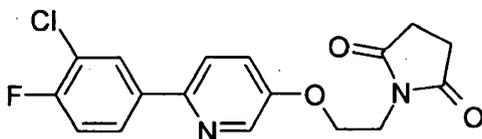
10

El compuesto se preparó de manera análoga al ejemplo 12b). Rendimiento: 22 mg.

MS:  $M+H^+ = 301,0$ .

#### Ejemplo 50

**1-(2-(6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético**



15

#### a) 1-(2-(6-Bromopiridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona

- 20 Se disolvieron 10 g (58 mmol) de 3-hidroxi-6-bromopiridina en 40 ml de DMF y se trató con 2,76 g (69 mmol) de hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite mineral). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 20 mg de 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se trató con 16,53 g (74,8 mmol) de 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etil éster del ácido metanosulfónico y se calentó a 100°C durante 3 h. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a sequedad. El material restante se purificó por cromatografía (gel de sílice, diclorometano/metanol 98: 2) seguido de HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%) para producir 10,8 g del compuesto del título.

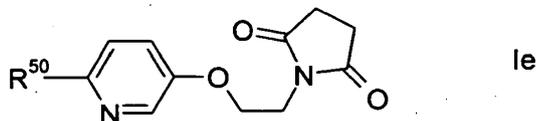
#### 25 b) 1-(2-(6-(3-Cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético

- 30 Se disolvieron 150 mg (0,5 mmol) de 1-(2-(6-bromopiridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, 96 mg (0,55 mmol) de ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico y 152 mg (0,5 mmol) de fluoruro de cesio en una atmósfera de argón en 5 ml de una mezcla de 2 partes de 1,2-dimetoxietano absoluto y 1 parte de metanol absoluto y se trataron con 34,2 mg (0,09 mmol) de tetraquis(trifenilfosfano)paladio. La mezcla se calentó durante 3 min a 150°C en un reactor de microondas (Smith Synthesizer, Personal Chemistry), el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 20 ml de acetato de etilo. La solución se extrajo una vez con una solución de hidrogenocarbonato sódico, se secó y se evaporó a sequedad. El material restante se purificó por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,1%). Rendimiento: 42 mg (24%).

- 35  $^1H$  RMN ( $D_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,65 (s, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,50 - 7,65 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H). MS:  $M+H^+ = 349$ ,

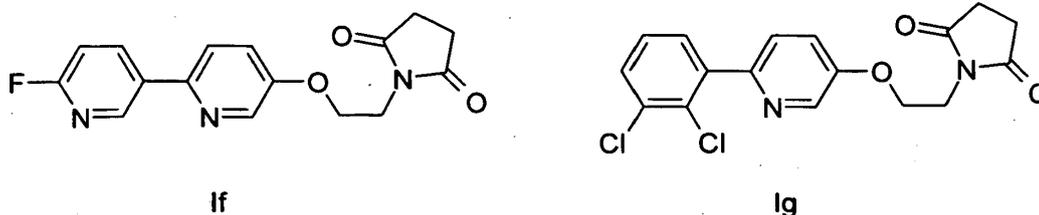
Tiempo de retención de HPLC: 1,72 min (método A de HPLC).

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 50, reemplazando el ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico empleado en la etapa b) por el ácido bórico respectivo de fórmula  $R^{50}-B(OH)_2$ , se prepararon las 1-(2-(6- $R^{50}$ -piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-dionas de los ejemplos 51 a 87 que son compuestos de fórmula Ie en la que el grupo aromático o heteroaromático  $R^{50}$  es como se especifica en la tabla 1,



Los compuestos de los ejemplos 51 a 87 se obtuvieron en forma de sus sales de ácido trifluoroacético. Los nombres de los compuestos preparados se obtienen reemplazando el identificador  $R^{50}$  en el nombre general 1-(2-(6- $R^{50}$ -piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona de los compuestos de fórmula Ie con el significado de  $R^{50}$  dado en la tabla 1, permitiendo opcionalmente una modificación del nombre de acuerdo con las reglas de nomenclatura. Por ejemplo, en el caso del ejemplo 51, en el que  $R^{50}$  es 6-fluoropiridin-3-ilo, el compuesto preparado de esta manera de fórmula

10 If



es 1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, que también puede denominarse como 1-(2-(6'-fluoro-[2,3']bipiridinil-5-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona; sal del ácido trifluoroacético o 1-(2-(6'-fluoro-[2,3'-bipiridin]-5-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, y en el caso del ejemplo 60 el compuesto preparado de fórmula Ig es 1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidina-2,5-diona, sal del ácido trifluoroacético, que también puede denominarse como 3-(5-(2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-2-il)benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético. Los tiempos de retención de HPLC dados en la tabla 1 se determinaron de acuerdo con el método A de HPLC.

15

20

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula Ie

Ejemplo N°	$R^{50}$	MS M+H <sup>+</sup>	tiempo de retención HPLC (min)
51	6-fluoropiridin-3-ilo	316	1,45
52	4-metiltiofen-2-ilo	317	1,64
53	3,4,5-trifluorofenilo	351	1,77
54	3-trifluorometoxifenilo	381	1,77
55	2-trifluorometoxifenilo	381.	1,66
56	6-metoxipiridin-3-ilo	328	1,38
57	piridin-3-ilo	298	0,61
58	quinolin-8-ilo	348	1,32
59	4-trifluorometoxifenilo	381	
60	2,3-diclorofenilo	365	1,75
61	2,4-difluorofenilo	333	1,66
62	3,4-dimetoxifenilo	357	1,38
63	4-cianofenilo	322	1,66
64	3-cianofenilo	322	1,65
65	naftalen-2-ilo	347	1,70
66	naftalen-1-ilo	347	1,57

Ejemplo N°	R <sup>50</sup>	MS M+H <sup>+</sup>	tiempo de retención HPLC (min)
67	3-acetilaminofenilo	354	1,33
68	2-trifluorometilfenilo	365	1,69
69	4-trifluorometilfenilo	365	1,81
70	3,5-diclorofenilo	365	1,87
71	3-trifluorometilfenilo	365	1,75
72	4-metilsulfonilaminofenilo	390	1,29
73	3,4-difluorofenilo	333	1,74
74	3,5-difluorofenilo	333	1,78
75	4-terc-butilfenilo	353	1,72
76	4-etoxifenilo	341	1,53
77	2-fluoropiridin-3-ilo	316	1,43
78	2,5-difluorofenilo	333	
79	4-dimetilaminofenilo	340	1,32
80	3-cloropiridin-4-ilo	332	1,39
81	3-metilsulfonilaminofenilo	390	1,32
82	5-cianotiofen-2-ilo	328	1,70
83	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	316	1,26
84	3-fluoropiridin-4-ilo	316	
85	4-fluoro-2-metilfenilo	329	1,37
86	4-fluoro-3-metilfenilo	329	1,36
87	pirimidin-5-ilo	299	0,96

Datos de muestra de <sup>1</sup>H RMN de los compuestos de fórmula Ie (determinados en D<sub>6</sub>-DMSO): Ejemplo 60 : δ (ppm) = 2,65 (s, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 8,34 (s, 1H).

5 Ejemplo 73: δ (ppm) = 2,65 (s, 4 H), 3,75 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

Ejemplo 86 : δ (ppm) = 2,28 (s, 3 H) 2,65 (s, 4 H), 3,78 (m, 2 H), 4,22 (m, 2 H), 7,20 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H).

### Determinación de la actividad biológica

#### A) Activación de la transcripción de la eNOS

10 La activación de la transcripción de la eNOS se midió como se describe con detalle por Li et al., "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 53 (1998) 630. En resumen, se clonó un fragmento de 3,5 kB de longitud en posición 5' del codón de iniciación del gen de la eNOS, se secuenció y se clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga para controlar la activación del promotor de la eNOS por la actividad del gen indicador. Para ensayar los compuestos se usó una línea de células endoteliales humanas transfectada de manera estable y que expresaba esta construcción de promotor-indicador. Las células se incubaron durante 18 h con los compuestos.

20 Todos los compuestos se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) estéril. Se permitió una concentración final de 0,5% DMSO en medio completo. La inducción de la expresión del gen indicador en estas células se midió usando un sistema de ensayo de luciferasa convencional (Promega, N° de Cat. E150) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se comparó la inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos con la de las células incubadas con disolvente solo. La proporción entre las dos actividades (proporción de inducción de transcripción, TIR) se representó gráficamente como una función de la concentración de compuesto. De forma típica, los valores de TIR empezaron a bajas concentraciones a una proporción de 1, indicando la ausencia de efecto del compuesto, y se extendieron hasta un valor máximo de TIR, TIR(max), que indica el aumento de la transcripción de la eNOS. Los

valores de  $CE_{50}$  de las proporciones de inducción de la transcripción como una función de la concentración de compuesto se determinaron gráficamente.

5 Numerosos compuestos de la presente invención se ensayaron por el ensayo descrito anteriormente y se descubrió que aumentaban la transcripción de proteínas. En general, los compuestos probados exhibieron valores  $CE_{50}$  inferiores a aproximadamente 50  $\mu$ M. Los compuestos preferidos, incluyendo los compuestos de los ejemplos 7, 17, 34, 64 y 66, por ejemplo, presentaban valores de  $CE_{50}$  de aproximadamente 5  $\mu$ M a aproximadamente 0,5  $\mu$ M. Los compuestos más preferidos, incluyendo los compuestos de los ejemplos 18, 25, 50, 52, 86, por ejemplo, presentaban valores de  $CE_{50}$  menores de aproximadamente 0,5  $\mu$ M.

10 El efecto de los compuestos sobre la transcripción de la eNOS se confirmó en un segundo ensayo basándose en la detección de proteínas eNOS. Se aislaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) primarias y se cultivaron según procedimientos convencionales. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h y el efecto sobre la expresión de la proteína eNOS se determinó por un procedimiento de transferencia de Western cuantitativo. Después de la incubación del compuesto, se lisaron los HUVEC en lisis enfría con hielo que contenía Tris-HCl 10mM, pH 8,0, 1% SDS e inhibidores de proteasa. El lisado se sometió a una electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturizante convencional y se transfirió a membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratories, GB) y un anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS específica y se cuantificó basándose en un método de detección de quimiofluorescencia.

20 El efecto de los compuestos de las fórmulas I y la también se puede investigar en los siguientes modelos animales (los experimentos en animales se realizan de acuerdo con la ley alemana de protección de animales y las pautas para el uso de animales experimentales según lo determinado por la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio) de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos).

#### **Animales y tratamiento (experimentos B - D)**

25 Se utilizan ratones deficientes en ApoE y eNOS (C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen de 10 a 12 semanas de edad y pesan de 22 a 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividen en 4 grupos (control apoE, n = 10 a 12; apoE con compuestos de ensayo, n = 10 a 12; control de eNOS, n = 10 a 12; eNOS con los compuestos de prueba, n = 10 a 12) y reciben bien un alimento para roedores estándar (que contiene 4% de grasa y 0,001% de colesterol; en el grupo denominado grupo de placebo en lo sucesivo) o un pienso convencional para roedores + compuesto de ensayo (10 ó 30 mg/kg/día p.o.).

#### **B) Efecto anti-hipertensivo en ratones knockout para ApoE**

35 Se determina la presión sanguínea en ratones conscientes usando un sistema de manguito en la cola informatizado (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de los ratones deficientes en ApoE y de los ratones deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, la presión sanguínea se compara con los resultados obtenidos con un tratamiento con placebo.

#### **C) Inhibición de la formación de la neointima y aterogénesis (manguito de arteria femoral)**

40 Después de un tratamiento de 3 días de ratones con deficiencia de ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/día en el pienso), los animales se anestesian con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguido de una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se pone un manguito alrededor de la arteria femoral como se describe en Moroi et al. (J Clin. Invest. 101 (1998) 1225). En resumen, se disecciona la arteria femoral izquierda. Se pone un manguito de polietileno no oclusivo de 2,0 mm hecho de un tubo de PE 50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) alrededor de la arteria y se ata en su sitio con dos suturas 7-0. La arteria femoral derecha se aísla de los tejidos circundantes, pero no se pone ningún manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo se continúa durante 14 días después de la cirugía. Después, los animales se sacrifican. Se toma la aorta para la determinación de las expresiones de la eNOS vascular por transferencia Western cuantitativa. Se toman las dos arterias femorales, se fijan en formalina y se introducen en parafina. Se hacen 20 cortes transversales (10  $\mu$ m) de la porción con el manguito de la arteria femoral izquierda y del segmento correspondiente de la arteria derecha. Las secciones se someten a tinción convencional con hematoxilina y eosina. Los análisis morfométricos se realizan usando un programa informático de análisis de imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada sección transversal, se determinan el área del lumen, la neointima y la media. Para este fin, la neointima 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 proporción entre el área de la neointima y el área de la media se expresa como la proporción neointima/media. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo de placebo.

#### **D) Prevención de la formación de placas ateroscleróticas en el tratamiento crónico**

55 Se tratan ratones con deficiencia en ApoE durante 16 semanas con el compuesto respectivo en el pienso y finalmente se sacrifican. Se retiran las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se introducen en parafina. La

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

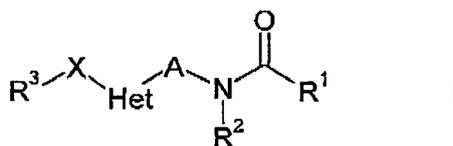
5 **D) Mejora de la función coronaria en ratones enfermos con deficiencia de ApoE**

En los experimentos se usan ratones C57BL/6J de tipo silvestre macho viejos (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en apoE (fondo C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de edad y que pesan de 28 a 36 g. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6J, n = 8; control de apoE, n = 8; apoE con el compuesto respectivo, n = 8) y reciben, durante 8 semanas, bien un alimento para roedores estándar (que contiene 4% de grasa y 0,001% de colesterol) o un alimento para roedores estándar + el compuesto respectivo (30 mg/kg/día por vía oral). Los ratones se anestesian con pentobarbitona sódica (100 mg/kg i.p.), y los corazones se escinden rápidamente y se ponen en tampón de perfusión enfriado con hielo. La aorta se canula y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Alemania) que se inicia inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los corazones se perfunden en un modo retrógrado con tampón de bicarbonato Krebs modificado, equilibrado con 95% O<sub>2</sub> y 5% CO<sub>2</sub> y se mantienen a 37,5 °C. Se pasa un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar hasta el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice por un extremo estriado y se conecta a un micromanómetro de punta (Millar 1,4 French). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón se pasa al modo de trabajo con una presión constante antes de la carga de 10 mm de Hg y una presión de después de la carga de 60 mm de Hg. El flujo de salida aórtico y el flujo de entrada auricular se miden continuamente usando sondas de flujo ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando un programa informático especializado (HEM, Notocord).

Los corazones se dejan estabilizar durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden durante el estado estacionario y durante la carga de volumen y presión. Se construyen curvas de la función del ventrículo izquierdo variando la presión antes de la carga. Para la adquisición de las curvas de precarga, la presión después de la carga se establece a 60 mm de Hg y antes de la carga se ajusta en etapas de 5 mm de Hg durante un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Los corazones se dejan estabilizar en condiciones basales entre las cargas de presión y volumen.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que

- 5 A se elige entre  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  y  $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$  donde todos los grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^4$  iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y  $\text{NR}^{11}$  e Y se une al grupo Het;

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

X es un enlace directo;

- 10  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N,  $\text{NR}^{12}$ , O, S, SO y  $\text{SO}_2$  que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y  $\text{SO}_2$  no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $\text{R}^8$  iguales o diferentes;

- 15  $\text{R}^3$  se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))carbonilo-, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ - y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ -;

$\text{R}^4$  se elige entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y flúor;

- 20  $\text{R}^5$  se elige entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ -), OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))carbonilo-, COOH,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CF}_3$  y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ -;

- 25  $\text{R}^8$  se selecciona entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ), OH, oxo, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))aminocarbonilo, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))carbonilo, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ - y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )- $\text{SO}_2$ -, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden, independientemente unos de otros, estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

- 30  $\text{R}^{11}$  se elige entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CO-;

$\text{R}^{12}$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-CO-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ))-O-CO- y fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -O-CO-, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

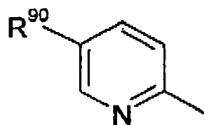
- 35  $\text{R}^{13}$  se elige entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) y fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), donde todos los grupos  $\text{R}^{13}$  son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

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

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

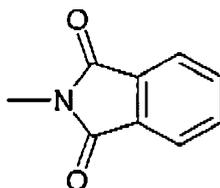
en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una de sus sales fisiológicamente aceptable;

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



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

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



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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

- 15  $R^3$  se elige entre fenilo, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y tiofenilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquiloxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ )-, alquiloxi ( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $C_1-C_4$ ), alquilamino ( $C_1-C_4$ ), di(alquil ( $C_1-C_4$ ))amino,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$  y alquil ( $C_1-C_4$ )- $SO_2$ ;

o su sal fisiológicamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde

- 20  $R^3$  es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquiloxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ )-, alquiloxi ( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $C_1-C_4$ ), alquilamino ( $C_1-C_4$ ), di(alquil ( $C_1-C_4$ ))amino,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$  y alquil ( $C_1-C_4$ )- $SO_2$ ;

o su sal fisiológicamente aceptable.

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

- 25 A se elige entre  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  y  $-Y-CH_2-CH_2-$  donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

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

X es un enlace directo;

- 30  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre  $NR^{12}$ , O y S, donde el anillo formado por  $R^1$  y  $R^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $R^8$  iguales o diferentes;

- 35  $R^3$  es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo ( $C_1-C_4$ ), alquiloxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_2$ )-, alquiloxi ( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $C_1-C_4$ ), alquilamino ( $C_1-C_4$ ), di(alquil ( $C_1-C_4$ ))amino,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$  y alquil ( $C_1-C_4$ )- $SO_2$ ;

$R^5$  se elige de halógeno, alquilo( $C_1-C_4$ ), alquiloxi( $C_1-C_4$ )-alquilo( $C_1-C_2$ ), OH, alquiloxi( $C_1-C_4$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil( $C_1-C_4$ )-mercapto,  $NH_2$ , alquil( $C_1-C_4$ )-amino, di(alquil( $C_1-C_4$ ))amino, (alquilo( $C_1-C_4$ ))-CONH-,  $CONH_2$ ,  $CF_3$  y alquil( $C_1-C_4$ )- $SO_2$ ;

- 40  $R^8$  se elige entre alquilo ( $C_1-C_4$ ) y oxo;

R<sup>12</sup> se elige entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o su sal fisiológicamente aceptable.

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

A se elige entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

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

X es un enlace directo;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR<sup>12</sup>, O y S, donde el anillo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>8</sup> iguales o diferentes;

15 R<sup>3</sup> es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> se elige de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), OH, alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-mercapto, NH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo;

20 R<sup>12</sup> se elige entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o su sal fisiológicamente aceptable.

**6.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

A se elige entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

25 Het es un grupo piridindiilo o tiazoldiilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes R<sup>5</sup> iguales o diferentes;

X es un enlace directo;

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR<sup>12</sup>, O y S, donde el anillo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>8</sup> iguales o diferentes;

R<sup>3</sup> es fenilo que está sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>;

35 R<sup>5</sup> se elige de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), OH, alquiloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-mercapto, NH<sub>2</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-amino, di(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, (alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))-CONH-, CONH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo;

R<sup>12</sup> se elige entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

o su sal fisiológicamente aceptable.

40 **7.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

A se elige entre -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- donde Y se elige entre O y NH e Y se une al grupo Het;

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

X es un enlace directo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 7 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener un miembro hetero adicional en el anillo elegido entre NR<sup>12</sup>, O y S, donde el anillo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>8</sup> iguales o diferentes;

- 5 R<sup>3</sup> es fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes que se eligen entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmecapto (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>))amino, CONH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub> y alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-SO<sub>2</sub>-;

R<sup>5</sup> se elige de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y CF<sub>3</sub>;

- 10 R<sup>8</sup> se elige entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y oxo;

R<sup>12</sup> se elige entre H y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-;

o su sal fisiológicamente aceptable.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que Het es un grupo piridindiilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes R<sup>5</sup> iguales o diferentes ;

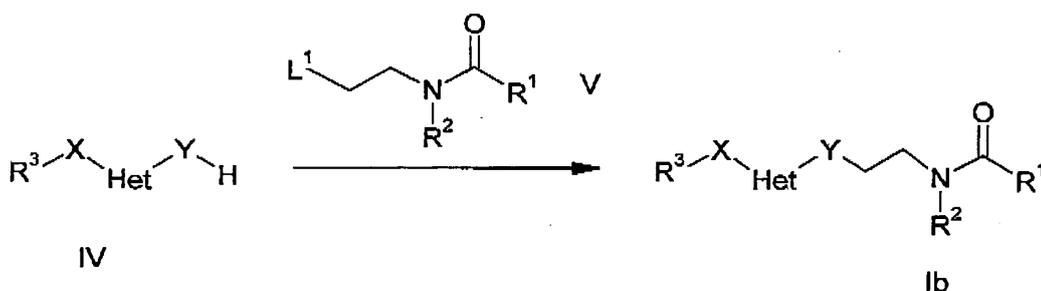
- 15 o su sal fisiológicamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, elegido de

- 1-(3-(6-(2-fluorofenil)-piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,  
 4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 20 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2,6-diona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,  
 4-(3-(6-(2-clorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 25 4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-ona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2,5-diona,  
 3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)pirrolidin-2,5-diona,  
 30 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidín-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-ona,  
 4-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,  
 35 3-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)imidazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2,6-diona,  
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-diona,  
 1-(3-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-il)propil)azetidín-2-ona,  
 1-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-1H-piridin-2-ona,  
 40 4-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-4H-[1,4]tiazin-3-ona,  
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)piperidin-2-ona,  
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)azetidín-2-ona,  
 1-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 3-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2,4-diona,  
 45 3-(2-(6-(2-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidin-2,4-diona,  
 1-(2-(5-(2-fluorofenil)piridin-2-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona,  
 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrol-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 50 1-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)-1H-piridin-2-ona,  
 1-(2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-ona,  
 3-(2-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)imidazolidin-2,4-diona,  
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona,  
 3-(3-(6-(4-fluorofenil)piridin-3-il)propil)oxazolidin-2-ona,  
 55 1-(2-(6-(3-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(6-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-metiltofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,4,5-trifluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,

- 1-(2-(6-(3-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(6-metoxipiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-{2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil}pirrolidin-2,5-diona,  
 5 1-(2-(6-(4-trifluorometoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2,3-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,4-dimetoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 10 1-(2-(6-(3-cianofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 15 1-(2-(6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,5-diclorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,4-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 20 1-(2-(6-(4-terc-butilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-etoxifenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2-fluoropiridin-3-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(2,5-difluorofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 25 1-(2-(6-(3-cloropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(5-cianotiofen-2-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(3-fluoropiridin-4-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 1-(2-(6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 30 1-(2-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona y  
 1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2,5-diona,  
 o una sal de los mismos fisiológicamente aceptables.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, donde A es -Y-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (compuesto de fórmula Ib), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula V,

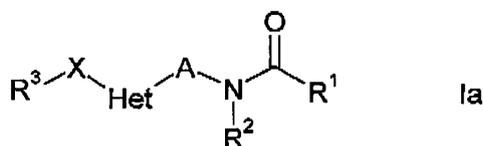


donde Het, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se definen como en las reivindicaciones 1 a 9 y, además, cualquier grupo funcional puede estar presente en forma protegida o en forma de grupos precursores, y L<sup>1</sup> es un grupo saliente nucleófilamente sustituible.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para uso como un compuesto farmacéutico.

12. Una composición farmacéutica, que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. El uso de un compuesto de la fórmula Ia,



en la que

A se elige entre  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$  y  $-\text{Y-CH}_2\text{-CH}_2-$  donde todos los grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^4$  iguales o diferentes, y donde Y se elige entre O, S y  $\text{NR}^{11}$  e Y se une al grupo Het;

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

X es un enlace directo;

10  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  se seleccionan independientemente uno del otro entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alqueno ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ), alquino ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , naftalenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$  y heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , y  $\text{R}^2$  puede además ser hidrógeno, en el que los grupos alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ), alqueno ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ) y alquino ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ) pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^6$  idénticos o diferentes, y los grupos  $\text{C}_n\text{H}_{2n}$  pueden estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre flúor y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), y todos los grupos fenilo, naftalenilo y heteroarilo pueden, independientemente unos de otros, estar sustituidos con uno o más sustituyentes  $\text{R}^7$  idénticos o diferentes,

15 o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$ , junto con el grupo N-CO que los tiene, forman un anillo monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno que forma parte del grupo N-CO, puede contener uno o dos miembros hetero adicionales en el anillo elegidos entre N,  $\text{NR}^{12}$ , O, S, SO y  $\text{SO}_2$  que pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que dos miembros del anillo de las series O, S, SO y  $\text{SO}_2$  no puedan estar presentes en posiciones adyacentes del anillo, donde el anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  y el grupo N-CO que los tiene puede estar sustituido con uno o más sustituyentes  $\text{R}^8$  iguales o diferentes;

20  $\text{R}^3$  se elige entre fenilo, naftalenilo y heteroarilo pudiendo estar todos sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-, OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CONH-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))- $\text{SO}_2\text{NH}_2$ -, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))carbonilo-, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ , (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{NHSO}_2$ -, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{NSO}_2$ -,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ - y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ -;

$\text{R}^4$  se elige entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), flúor y oxo;

30  $\text{R}^5$  se elige entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_3$ )-, OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))carbonilo-, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ -, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{NHSO}_2$ -, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{NSO}_2$ - y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ -, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

35  $\text{R}^6$  se elige entre flúor, OH, oxo, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo-, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))carbonilo-, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN y  $\text{CF}_3$ ;

40  $\text{R}^7$  se selecciona entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), OH, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))carbonilo-, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ -, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{NHSO}_2$ -, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )) $\text{NSO}_2$ - y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ -;

45  $\text{R}^8$  se selecciona entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), OH, oxo, alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilendioxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor, alquilmercapto ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{NH}_2$ , alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))amino, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CONH-, di(alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))aminocarbonilo, (alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))carbonilo, COOH,  $\text{CONH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ - y alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )- $\text{SO}_2$ -, en los que todos los grupos fenilo y los grupos heteroarilo pueden estar, independientemente unos de otros, sustituidos con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

50  $\text{R}^{11}$  se elige entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CO-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO- y heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{CF}_3$  y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ );

$\text{R}^{12}$  se elige entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ , (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-CO-, cicloalquil ( $\text{C}_3\text{-C}_7$ )- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, heteroaril- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -CO-, (alquil ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ))-O-CO- y fenil- $\text{C}_n\text{H}_{2n-}$ -O-CO-

, donde todos los grupos fenilo y grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sup>13</sup> se elige entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenil-C<sub>n</sub>H<sub>2n-</sub>, donde el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub> y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde todos los grupos R<sup>13</sup> son independientes entre sí y pueden ser iguales o diferentes;

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

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

10 en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO sintasa endotelial.

15 **14.** El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, angina Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesión endotelial después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, función de la memoria restringida o una capacidad restringida de aprendizaje, o para reducir el riesgo cardiovascular de mujeres postmenopáusicas o después de tomar anticonceptivos.

20 **15.** El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, donde el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.