



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 213/63 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

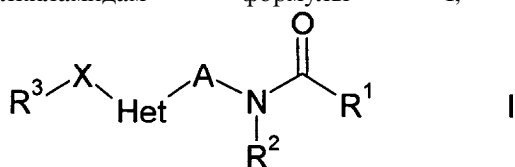
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008102966/04, 14.06.2006
(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.06.2006
Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
28.06.2005 EP 05013870.0
(43) Дата публикации заявки: 10.08.2009 Бюл. № 22
(45) Опубликовано: 20.02.2011 Бюл. № 5
(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02/070520 A, 12.09.2002. WO
2004/060890 A, 22.07.2004. WO 03/094845 A,
20.11.2003. WO 2004/014842 A, 19.02.2004. US
2003/055093 A1, 20.03.2003. RU 2152927 C1,
20.07.2000.
(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на
национальной фазе: 28.01.2008
(86) Заявка PCT:
EP 2006/005706 (14.06.2006)
(87) Публикация заявки PCT:
WO 2007/000246 (04.01.2007)
Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):
ШТРОБЕЛЬ Хартмут (DE),
ВОЛЬФАРТ Паулус (DE),
ЦОЛЛЕР Герхард (DE),
УИЛЛ Дэвид Уильям (DE)
(73) Патентообладатель(и):
САНОФИ-АВЕНТИС (FR)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ АМИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ НАСЫЩЕННУЮ СВЯЗЫВАЮЩУЮ ГРУППУ, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:
Настоящее изобретение относится к N-
алкиламидам формулы I,

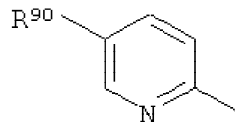


где A выбран из таких групп, как -CH₂-

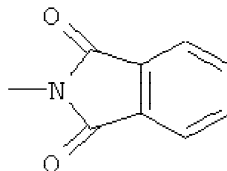
CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, где Y
выбран из O, S и NR¹¹ и Y присоединен к
группе Het; Het представляет собой 5-членную
или 6-членную моноциклическую
ароматическую группу, которая содержит один
или два одинаковых или различных элементов
гетерокольца, выбранных из N, NR¹³ и S, и
которая может быть замещена одним или
несколькими одинаковыми или различными

заместителями R^5 ; X представляет собой одинарную связь; R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹², O и S, которые могут быть одинаковые или различные, при условии, что два элемента кольца из ряда O и S не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо, образованное R^1 и R^2 и группой N-CO, которая содержит их, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 ; R^3 выбран из фенила, нафталинила и гетероарила, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкиламино, ди((C₁-C₄)алкил)амино, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C₁-C₄)алкил-SO₂-; R^5 выбран из атома галогена и (C₁-C₄)алкила; R^8 выбран из атома галогена, (C₁-C₄)алкила и оксогруппы; R^{11} представляет собой атом водорода; R^{12} выбран из атома водорода и (C₁-C₄)алкила; R^{13} выбран из атома водорода и (C₁-C₄)алкила; гетероарил представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один, два или три одинаковых или различных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹³, O и S; в любых его стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль; при условии, что группа -N(R²)-CO-R¹ не может быть незамещенной 2-

оксопирролидин-1-ильной группой или незамещенной 2-оксоимидазолин-1-ильной группой, если одновременно группа R³-X-Het означает группу формулы



в которой связь, с помощью которой группа присоединена к группе А, обозначена линией, начинающейся от положения 2 пиридинового кольца, и в которой R⁹⁰ выбран из имидазол-1-ила, изоксазол-5-ила, изотиазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, пиразин-2-ила и пиразол-3-ила, которые все могут быть замещены (C₁-C₄)алкилом и которые могут быть замещены в пиридиновом кольце максимум четырьмя заместителями, выбранными из (C₁-C₄)алкила и атома галогена; и при условии, что группа -N(R²)-CO-R¹ не может быть 1,3-диоксоизоиндол-2-ильной группой формулы



в которой связь, с помощью которой группа присоединена к группе А, обозначена линией, начинающейся от атома азота. А также к способу получения этих соединений, к фармацевтической композиции для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO, а также к их применению для получения лекарственного средства. Технический результат: получены и описаны новые соединения, которые могут быть применены в условиях, при которых желательна повышенная экспрессия указанного фермента, повышенный уровень содержания NO или нормализация сниженного уровня содержания NO. 4 н. и 14 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 213/63 (2006.01)
C07D 213/36 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008102966/04, 14.06.2006**

(24) Effective date for property rights:
14.06.2006

Priority:

(30) Priority:
28.06.2005 EP 05013870.0

(43) Application published: **10.08.2009 Bull. 22**

(45) Date of publication: **20.02.2011 Bull. 5**

(85) Commencement of national phase: **28.01.2008**

(86) PCT application:
EP 2006/005706 (14.06.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/000246 (04.01.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**ShTROBEL' Khartmut (DE),
VOL'FART Paulus (DE),
TsOLLER Gerkhhard (DE),
UILL Dehvid Uill'jam (DE)**

(73) Proprietor(s):

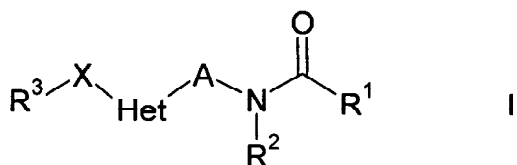
SANOFI-AVENTIS (FR)

(54) HETEROARYL-SUBSTITUTED AMIDES CONTAINING SATURATED BINDING GROUP AND USE THEREOF AS PHARMACEUTICAL AGENTS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

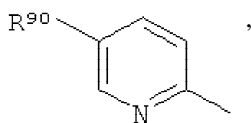
SUBSTANCE: invention relates to N-alkylamides of formula I



where A is selected from such groups as $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ and $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, where Y is selected from O, S and NR^{11} and Y is bonded to a Het group; Het denotes a 5-member or 6-member monocyclic aromatic group which contains one or two identical or different heterocyclic ring elements selected from N, NR^{13} and S, and which can be substituted with one or more identical or different

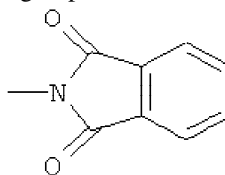
substitutes R^5 ; X denotes a single bond; R^1 and R^2 together with a N-CO group which contains them, form a 4-10-member monocyclic or bicyclic saturated or unsaturated ring which, besides a nitrogen ring atom which is part of the N-CO group, can contain one or two additional heterocyclic ring elements selected from N, NR^{12} , O and S, which can be identical or different, provided that two ring elements from O and S cannot be in neighbouring positions in the ring, where the ring, formed by R^1 and R^2 and the N-CO group containing them, can be substituted with one or more identical or different substitutes R^8 ; R^3 is selected from phenyl, naphthalinyl and heteroaryl, which all can be substituted with one or more identical or different substitutes selected from a halogen atom, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy group, which can be

substituted with one or more fluorine atoms, (C₁-C₄)alkylamino, di((C₁-C₄)alkyl)amino, ((C₁-C₄)alkyl)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- and (C₁-C₄)alkyl-SO₂-; R⁵ is selected from a halogen atom and (C₁-C₄)alkyl; R⁸ is selected from a halogen atom, (C₁-C₄)alkyl and an oxo-group; R¹¹ denotes a hydrogen atom; R¹² is selected from a hydrogen atom and (C₁-C₄)alkyl; R¹³ is selected from a hydrogen atom and (C₁-C₄)alkyl; heteraryl is a 5-member or 6-member monocyclic aromatic group which contains one, two or three identical or different heterocyclic ring elements selected from N, NR¹³, O and S; in any of its stereoisomeric forms or mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or its physiologically acceptable salt; provided that the -N(R²)-CO-R¹ group cannot be an unsubstituted 2-oxopyrrolidin-1-yl group or unsubstituted 2-oxoimidazolin-1-yl group if the -N(R²)-CO-R¹ group simultaneously denotes a group of formula



in which the bond through which the group is bonded to group A, is denoted by a line starting from

position 2 of the pyridine ring, and in which R⁹⁰ is selected from imidazol-1-yl, isoxazol-5-yl, isothiazol-5-yl, 1,2,4-thiazol-1-yl, pyrazin-2-yl and pyrazol-3-yl, which can all be substituted with (C₁-C₄)alkyl and which can be substituted in the pyridine ring with at most four substitutes selected from (C₁-C₄)alkyl and a halogen atom; and provided that the -N(R²)-CO-R¹ cannot be a 1,3-dioxoisindol-2-yl group of formula



in which the bond through which the group is bonded to group A is denoted by a line beginning from the nitrogen atom. The invention also relates to a method of producing said compounds, a pharmaceutical composition for stimulating endothelial NO synthase, as well as to use thereof in preparing a medicinal agent.

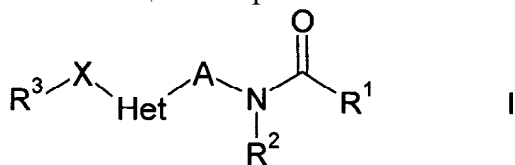
EFFECT: novel compounds which can be used in conditions where high expression of the said enzyme, high content of NO or normalisation of low content of NO is desired are obtained and described.

18 cl, 87 ex, 1 tbl

RU 2 4 1 2 1 8 1 C 2

RU 2 4 1 2 1 8 1 C 2

Настоящее изобретение относится к N-алкиламидам формулы I,



в которой A, Het, X, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные ниже, которые модулируют транскрипцию синтазы эндотелиального оксида азота (NO) и являются ценными фармакологически активными соединениями. В частности, соединения формулы I повышают экспрессию синтазы эндотелиального NO фермента и могут быть применены в условиях, в которых желательна повышенная экспрессия указанного фермента, повышенный уровень NO или нормализация пониженного уровня NO. Изобретение также относится к способам получения соединений формулы I, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к применению соединений формулы I для получения лекарственного средства для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO или для лечения различных заболеваний, включающих, например, сердечно-сосудистые нарушения, такие как атеросклероз, тромбоз, коронарная артериальная недостаточность, гипертензия и сердечная недостаточность.

Синтаза эндотелиального NO (eNOS, NOS-III) принадлежит к группе трех изоферментов, которые образуют оксид азота (моноксид азота, NO) при окислении аргинина. Эндотелиально выделяемый NO имеет важное значение в ряде ключевых сердечно-сосудистых механизмов. Он обладает сосудорасширяющим действием и ингибирует агрегирование бляшек, адгезию лейкоцитов к эндотелию и пролиферацию клеток внутренней оболочки сосудов гладких мышц.

Синтаза эндотелиального NO является предметом физиологической и патофизиологической регуляции как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Фермент, уже присутствующий в эндотелии, может претерпевать кальций-зависимую и кальций-независимую активацию через фосфорилирование конкретных аминокислот, но также за счет прямых взаимодействий с конкретными белками. Стимуляторами данного, обычно кратковременного, выделения NO являются внеклеточный аргинин, 17β-эстроген и механические раздражители, распространяемые по люминальной поверхности эндотелия кровяным потоком (напряжением сдвига). Последний дополнительно приводит к регуляции eNOS на транскрипционном уровне. Таким образом, например, Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349) удалось получить заметное увеличение eNOS с помощью физического тренинга и увеличения напряжения сдвига, связанного с ним.

Существенна ли регуляция на посттранскрипционном уровне *in vivo* однозначно не доказано. Таким образом, например, после введения высокой дозы аргинина наступает только кратковременное улучшение эндотелий-зависимой вазорелаксации у пациентов с ишемической болезнью сердца.

С другой стороны, важность повышения уровня белка eNOS является научно признанным фактом. Таким образом, существуют данные, которые показывают, что защитные свойства симвастатинового ингибитора редуктазы HMG-CoA могут быть обусловлены, помимо снижения жира, также частично увеличением экспрессии eNOS *in vivo* (Endress et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998)8880). Дополнительно известно, что одноточечные мутации в 5'-фланкирующей области гена eNOS («промотор eNOS») и связанное с этим снижение скорости транскрипции гена eNOS у населения Японии

связано с увеличением риска сердечных спазмов (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864).

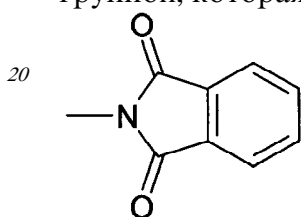
5 Поэтому настоящее допущение состоит в том, что транскрипционные и пост-транскрипционные механизмы регуляции eNOS серьезно нарушены при большом количестве расстройств, особенно при сердечно-сосудистых болезнях. Даже на очень ранних стадиях большого числа сердечно-сосудистых болезней возможна дисфункция данного типа в эндотелии кровеносных сосудов, приводящая к недостаточности биоактивного NO, что проявляется как развитие болезни в форме измеряемых 10 патофизиологических и морфологических изменений. Таким образом, критические стадии на раннем атерогенезе ускоряются за счет снижения выделения эндотелиального NO, как, например, окисление липопротеинов низкой плотности, увеличение числа и отложение моноцитов на внутренней оболочке сосудов и пролиферация клеток внутренней оболочки сосудов. Следствием атерогенеза является 15 образование бляшек на внутренней стороне кровеносных сосудов, что, в свою очередь, ведет за счет снижения напряжений сдвига к дальнейшему снижению выделения эндотелиального NO и дальнейшему ухудшению патологического состояния. Поскольку эндотелиальный NO также является сосудорасширяющим, то 20 снижение его содержания также часто приводит к гипертензии, что как независимый фактор риска может вызвать повреждение другого органа.

Задача терапевтического подхода к лечению данных расстройств должна состоять соответственно в том, чтобы прервать данную цепочку событий за счет повышения 25 экспрессии эндотелиального NO. Эксперименты по переносу гена *in vitro*, который привел к переэкспрессии NO синтазы в ранее поврежденных сосудах, в действительности свидетельствуют о возможности противодействия описанным процессам и таким образом свидетельствуют о правильности данного подхода (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

30 Некоторые низкомолекулярные соединения, которые, находясь в клеточных культурах, могут привести к прямому действию на транскрипцию и экспрессию eNOS, описаны в литературе. Для статинов, как уже упоминалось, оказалось возможным показать данное увеличение eNOS как побочный эффект. С точки зрения известного ряда побочных эффектов данного класса веществ, однако, неясно, как далеко можно 35 допустить проявление данного эффекта при токсикологически беспроблемной дозе. Liao et al., в WO 99/47153 и WO 00/03746 заявили об применение ингибиторов rhoGIPазы и агентов, которые влияют на организацию цитоскелета актина, для увеличения eNOS в эндотелиальных клетках и для лечения различных расстройств, таких как, например, 40 удары или легочная гипертензия, однако, без указания конкретных путей достижения этого. Некоторые производные амидов, которые повышают экспрессию синтазы эндотелиального NO, в частности N-циклоалкиламида, в которых циклоалкильное кольцо конденсировано с бензольным кольцом или гетероароматическим кольцом, описаны в WO 02/064146; WO 02/064545, WO 02/064546, WO 02/064565, WO 2004/014369, 45 WO 2004/014372 и WO 2004/014842. Некоторые триаза- и тетрааза-антрацендионовые производные, которые повышают экспрессию синтазы эндотелиального NO, описаны в WO 2004/0944425. Все ещё существует потребность в дополнительных соединениях, которые повышают экспрессию синтазы эндотелиального NO, обладают 50 благоприятным профилем свойств и могут быть применены как фармацевтические средства для лечения различных расстройств, таких как, например, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца или сердечная недостаточность. Неожиданно было установлено, что соединения формулы I являются модуляторами транскрипции

синтазы эндотелиального NO и, в частности, стимулируют или повышают экспрессию eNOS и могут быть применены для лечения различных заболеваний, таких как упомянутые сердечно-сосудистые болезни.

5 Некоторые соединения, которые охватываются формулой I, уже описаны. В патенте Японии JP 2004-262890 предложены соединения, которые ингибируют образование 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (=20-НЕТЕ) из арахидоновой кислоты и которые содержат замещенное центральное бензольное кольцо или пиридиновое кольцо. Центральное кольцо содержит гетероциклическую группу, которая в случае
10 центрального пиридинового кольца находится в положении 5, и дополнительную группу широкого структурного множества, которая в случае центрального пиридинового кольца находится в положении 2. Указанная дополнительная группа может, помимо прочего, быть незамещенной имидазолин-2-он-1-ильной группой, которая означает 2-оксоимидазолин-1-ильную группу, или незамещенной 2-
15 оксопирролидин-1-ильной группой, которая соединена с центральным кольцом через алкилоксигруппу. Соединения формулы I, в которых радикалы R¹ и R² вместе с N-CO группой, которая их содержит, образуют группу формулы



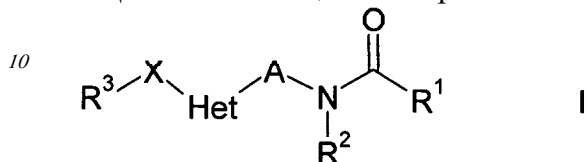
25 т.е. соединения, в которых группа -N(R²)-CO-R¹ представляет собой фталъимидогруппу, которая также обозначается как 1,3-диоксоизоиндол-2-ильная группа, или 1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ильная группа, или 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ильная группа, описаны в ряде документов, включающих патент Германии 1913471, патент Великобритании 1341375, патент США 5190589,
30 патент США 5547972 и публикацию Lipinski et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2154. Такие фталъимидосоединения обычно являются промежуточными соединениями при синтезе соответствующих соединений, содержащих аминогруппу -NH₂, по реакции Габриэля или представляют собой защищенные формы таких аминосоединений.

35 В других документах описаны некоторые соединения, охватываемые формулой I, в которых радикалы R¹ и R² вместе с N-CO группой, которая их содержит, не образуют кольца. Например, в патенте США 5292732 описаны 1-(2-ациламиноэтил)пирролы, которые являются промежуточными соединениями в синтезе моноамин оксидазы, ингибирующей пирролопиразины. В патенте Японии JP 44-29656 описаны 4-(ω-
40 ациламиноалкил)изоксазолы, которые проявляют анальгетическое, противокашлевое, жаропонижающее и противовоспалительное действие. В патенте США 3655683 предложены 3-(2-ациламиноэтил)-5-фенил-1,2,4-оксадиазолы, которые проявляют противосудорожное действие. Некоторые 3-цианопиридины, которые содержат
45 оксаалкиламино-, аминалкиламино-, оксаалкилокси-, ацилоксиалкиламино-, ациламиноалкиламино- или ацилоксиалкилоксигруппу в положении 2 и пиридин-4-ильную группу или алкилоксизамещенную фенильную группу в положении 5 и которые проявляют кардиотоническое действие, включая конкретные соединения формулы I, в которых А представляет собой группу NH-CH₂-CH₂, атом азота которой
50 присоединен к группе Het, а группа Het представляет пиридильную группу, в положениях 2 которой содержится группа А, и которая замещена цианогруппой в положении 3, Х означает одинарную связь, R³ означает пиридин-4-ил, который

присоединен в положении 5 к пиридиновой группе, представляющей Het, R² означает атом водорода и R¹ представляет собой либо метил или этил, либо пиридин-3-ил, описаны Hagen et al., Pharmazie 45 (1990) 343 и в Европейском патенте 200024.

5 Стимулирующее действие данных известных соединений формулы I на транскрипцию или экспрессию eNOS и их применение в лечении заболеваний, которое основано на данном эффекте, до сих пор нигде не описано.

Целью настоящего изобретения являются соединения формулы I



15 в которой A выбран из таких групп, как -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, где все CH₂ группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁴ и где Y выбран из O, S и NR¹¹ и Y присоединен к группе Het;

20 Het представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один или два одинаковых или различных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹³, O и S, и которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵;

X выбран из таких групп, как одинарная связь, CH₂, O и NH;

25 R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹², O, S, SO и SO₂, которые могут быть одинаковые или различные, при условии, что два элемента 30 кольца из ряда O, S, SO и SO₂ не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая содержит их, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

35 R³ выбран из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)алкилендиоксигруппа, 40 которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, 45 H₂NSO₂- и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁴ выбран из (C₁-C₄)алкила и атома фтора;

50 R⁵ выбран из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R^8 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_3) алкил-, OH, оксогруппа, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_2) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди (C_1-C_4) алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)-CONH-, ди (C_1-C_4) алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C_1-C_4) алкил-SO₂-, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF₃ и (C_1-C_4) алкилоксигруппа;

R^{11} выбран из таких групп, как атом водорода, (C_1-C_4) алкил и $((C_1-C_4)$ алкил)-CO-;

R^{12} выбран из таких групп, как атом водорода, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, $((C_1-C_4)$ алкил)-CO-, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -CO-, фенил- C_nH_{2n} -CO-, гетероарил- C_nH_{2n} -CO-, $((C_1-C_4)$ алкил)-O-CO- и фенил- C_nH_{2n} -O-CO-, причем все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF₃ и (C_1-C_4) алкилоксигруппа;

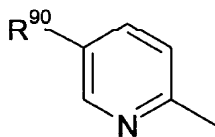
R^{13} выбран из таких групп, как атом водорода, (C_1-C_4) алкил и фенил- C_nH_{2n} -, причем фенильная группа может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF₃ и (C_1-C_4) алкилоксигруппа, где все группы R^{13} не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

гетероарил представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один, два или три одинаковых или различных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹³, O и S;

n равно 0, 1 или 2, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

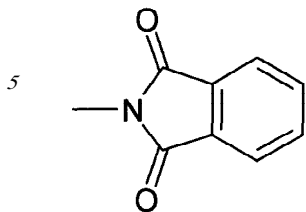
в любых его стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль;

при условии, что группа -N(R²)-CO-R¹ не может быть незамещенной 2-оксопирролидин-1-ильной группой или незамещенной 2-оксоимидазолин-1-ильной группой, если одновременно группа R³-X-Het- означает группу формулы



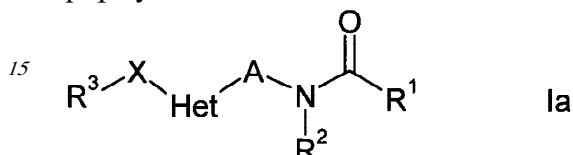
в которой связь, с помощью которой группа присоединена к группе А, обозначена линией, начинающейся от положения 2 пиридинового кольца, и в которой R⁹⁰ выбран из таких групп, как имидазол-1-ил, изоксазол-5-ил, изотиазол-5-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, пиразин-2-ил и пиразол-3-ил, которые все могут быть замещены (C_1-C_4) алкилом и которые могут быть замещены в пиридиновом кольце максимум четырьмя заместителями, выбранными из таких групп, как (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилоксигруппа и атом галогена;

и при условии, что группа $-N(R^2)-CO-R^1$ не может быть 1,3-диоксоизоиндол-2-ильной группой формулы



10 в которой связь, с помощью которой группа присоединена к группе А, обозначена линией, начинающейся от атома азота.

Другим предметом настоящего изобретения является применение соединения формулы Ia



20 в которой А выбран из $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ и $-Y-CH_2-CH_2-$, где все CH_2 группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^4 , и где Y выбран из O, S и NR^{11} и Y присоединен к группе Het;

25 Het представляет собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую ароматическую группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных элементов гетерокольца, выбранных из N, NR^{13} , O и S, и которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 ;

30 X выбран из таких групп, как одинарная связь, CH_2 , O, S, NH и $N((C_1-C_4)алкил)$, или X отсутствует. И в этом случае фенильная, нафталинильная или гетероарильная группа, представляющая группу R^3 , конденсирована с группой Het;

35 R^1 и R^2 независимо друг от друга выбраны из таких групп, как $(C_1-C_{10})алкил$, $(C_3-C_{10})алкенил$, $(C_3-C_{10})алкинил$, $(C_3-C_{10})циклоалкил-C_nH_{2n-}$, фенил- C_nH_{2n-} , нафталинил- C_nH_{2n-} и гетероарил- C_nH_{2n-} , и R^2 , помимо этого, может означать атом водорода, причем группы $(C_1-C_{10})алкил$, $(C_3-C_{10})циклоалкил$, $(C_3-C_{10})алкенил$ и $(C_3-C_{10})алкинил$ могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^6 , а все группы C_nH_{2n} могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома фтора и $(C_1-C_4)алкила$, а все фенильные, нафталинильные и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^7 ,

45 или R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR^{12} , O, S, SO и SO_2 , которые могут быть одинаковые или различные, при условии, что два элемента кольца из ряда O, S, SO и SO_2 не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо, образованное R^1 и R^2 и группой N-CO, которая содержит их, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 ;

R^3 выбран из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, которые все могут быть замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_6) алкил-, ОН, (C_1-C_5) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_3) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещенной одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_6) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_6)$ алкил)-CONH-, $((C_1-C_6)$ алкил)- SO_2NH -, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, (C_1-C_6) алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, $((C_1-C_6)$ алкил)NHSO₂-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)NSO₂-, H₂NSO₂- и (C_1-C_6) алкил-SO₂-;

R^4 выбран из (C_1-C_6) алкила, атома фтора и оксогруппы;

R^5 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_6) алкил, фенил- C_nH_{2n} -, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_3) алкил-, ОН, (C_1-C_6) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппа, NH_2 (C_1-C_6) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_6)$ алкил)-CONH-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, (C_1-C_6) алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂-, $((C_1-C_6)$ алкил)NHSO₂-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)NSO₂- и (C_1-C_6) алкил-SO₂-, причем фенильная группа может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF₃ и (C_1-C_4) алкилоксигруппа;

R^6 выбран из таких групп, как атом фтора, ОН, оксогруппа, (C_1-C_6) алкилокси, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппа, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_6)$ алкил)-CONH-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN и CF₃;

R^7 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_3) алкил-, ОН, (C_1-C_6) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_3) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_6) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_6)$ алкил)-CONH-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, (C_1-C_6) алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, SF₅, H₂NSO₂-, $((C_1-C_6)$ алкил)-NHSO₂-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)NSO₂- и (C_1-C_6) алкил-SO₂;

R^8 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_3) алкил-, ОН, оксогруппа, (C_1-C_6) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_3) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_6) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_6)$ алкил)-CONH-, ди (C_1-C_6) аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, (C_1-C_6) алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, SF₅, H₂NSO₂- и (C_1-C_6) алкил-SO₂-, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF₃ и

(C₁-C₄)алкилоксигруппа;

R¹¹ выбран из таких групп, как атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил-
C_nH_{2n}-, фенил-C_nH_{2n}-, гетероарил-C_nH_{2n}-, ((C₁-C₆)алкил)-СО-, (C₃-C₇)циклоалкил-
5 C_nH_{2n}-СО-, фенил-C_nH_{2n}-СО- и гетероарил-C_nH_{2n}-СО-, причем фенильные группы и
гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми
или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C₁-
C₄)алкил, CF₃ и (C₁-C₄)алкилоксигруппа;

R¹² выбран из таких групп, как атом водорода, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил-
10 C_nH_{2n}-, фенил-C_nH_{2n}-, гетероарил- C_nH_{2n}-, ((C₁-C₆)алкил)-СО-, (C₃-C₇)циклоалкил-
C_nH_{2n}-СО-, фенил-C_nH_{2n}-СО-, гетероарил-C_nH_{2n}-СО-, ((C₁-C₆)алкил)-О-СО- и фенил-
C_nH_{2n}-О-СО-, причем все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть
15 замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями,
выбранными из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, CF₃ и (C₁-
C₄)алкилоксигруппа;

R¹³ выбран из таких групп, как атом водорода, (C₁-C₄)алкил и фенил-C_nH_{2n}-,
причем фенильная группа может быть замещена одним или несколькими
20 одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом
галогена, (C₁-C₄)алкил, CF₃ и (C₁-C₄)алкилоксигруппа, где все группы R¹³ не зависят
друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

гетероарил представляет собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую
25 ароматическую группу, которая содержит один или несколько одинаковых или
различных элементов гетерокольца, выбранных из N, NR¹³, O и S;

n равно 0, 1, 2 или 3, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть
одинаковыми или различными;

в любых его стереоизомерных формах или смесях стереоизомерных форм в любых
30 соотношениях, или его физиологически приемлемая соль, для производства
лекарственного средства для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO
и для лечения заболевания, при котором желательно такое стимулирование или
увеличение содержания NO, например, сердечно-сосудистого заболевания, такого как
35 атеросклероз, ишемическая болезнь сердца или сердечная недостаточность или любое
другое заболевание, упомянутое выше или ниже по тексту.

Если в соединениях формул I и Ia любые группы, заместители, элементы
гетерокольца, числа или другие отличительные признаки, такие как, например, R⁴, R⁵,
40 R⁶, R⁷, R⁸, R¹², R¹³, алкильные группы, число n и т.д. могут встречаться несколько раз,
они все независимо друг от друга могут иметь любое из указанных значений и в
каждом случае могут быть одинаковыми или отличными один от другого. В
диалкиламиногруппе, например, алкильные группы могут быть одинаковыми или
различными.

45 Алкильные, алкенильные и алкинильные группы могут быть линейными, т.е.
прямоцепочечными или разветвленными. Это также справедливо, когда они
представляют собой часть других групп, например алкилоксигрупп (= алкоксигрупп,
т.е. алкил-О-групп), алкилоксикарбонильных групп или алкилзамещенных
аминогрупп, или когда они являются замещенными. Замещенные алкильные,
50 алкенильные и алкинильные группы могут быть замещены одним или несколькими,
например одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью, одинаковыми или различными
заместителями, которые могут находиться в любых желательных положениях.

Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, н-изомеры данных групп, изопропил, изобутил, изопентил, втор-бутил, трет-бутил, неопентил или 3,3-диметилбутил. Алкенильные группы и алкинильные группы предпочтительно содержат одну двойную связь или
 5 тройную связь соответственно, которые могут находиться в любом желательном положении группы. Примерами алкенильных и алкинильных групп являются проп-1-енил, проп-2-енил (=аллил), бут-2-енил, 2-метилпроп-2-енил, 3-метилбут-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, 4-метилгекс-4-енил, дец-3-енил, дец-9-енил, проп-2-инил (= пропаргил), бут-2-инил, бут-3-инил, гекс-4-инил или гекс-5-инил.

Будучи подходящими, предшествующие объяснения, касающиеся алкильных групп, соответственно справедливы для двухвалентных алкильных групп, т.е. алкандиильных групп и алкиленовых групп, таких как метиленовая группа $-\text{CH}_2-$, и полиметиленовых групп $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, встречающихся в группе А и в двухвалентных
 15 алкилендиоксигруппах, таких как $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, или группах C_nH_{2n} , которые также могут быть линейными или разветвленными и/или могут быть замещенными одним или несколькими, например одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью, одинаковыми или различными заместителями, которые могут
 20 быть расположены в любых желательных положениях. Безусловно, количество заместителей в общем не может превышать числа атомов водорода в незамещенной исходной системе, которая может быть замещена заместителем и может содержать, например, только один или два в случае CH_2 группы. Примерами групп C_nH_{2n} , в которых число n равно 1, 2 или 3, являются $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Если число n в группе C_nH_{2n} равно 0 (=0), две группы, которые присоединены к группе C_nH_{2n} , прямо соединены друг с другом
 25 одинарной связью. Аналогичным образом, если группа X означает простую одинарную связь, то группы R^3 и Het прямо соединены друг с другом простой
 30 одинарной связью.

Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил и циклодецил. Замещенные циклоалкильные группы могут быть замещены одним или несколькими,
 35 например одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью, одинаковыми или различными заместителями, которые могут находиться в любых желательных положениях. В общем, помимо любых других указанных заместителей все циклоалкильные группы также могут содержать один или несколько, например один, два, три, четыре или пять, одинаковых или различных (C_1-C_4)алкильных заместителей, например метильных
 40 заместителей, которые могут находиться в любых желательных положениях. Примерами алкилзамещенных циклоалкильных групп являются 4-метилциклогексил, 4-трет-бутилциклогексил или 2,3-диметилциклопентил.

Если группа, подобная фенилу, нафталинилу и гетероарилу, которая может быть
 45 незамещенной или замещенной, замещена одним или несколькими заместителями, то, в общем, она может содержать, например, один, два, три, четыре или пять одинаковых или различных заместителей. Заместители могут быть расположены в любых желательных положениях. Замещенные гетероарильные группы могут быть замещены по атомам углерода кольца и/или по подходящим атомам азота кольца, т.е. атомам
 50 азота кольца, которое в исходной ядерной системе содержит атом водорода, где предпочтительными заместителями в таких замещенных атомах азота кольца являются алкильные группы, например (C_1-C_4)алкильные группы, если не указано иначе. Подходящие атомы азота кольца, такие как атомы азота кольца в пиридиновом

кольце или хинолиновом кольце, также могут находиться в виде N-оксидов или четвертичных солей, последние предпочтительно содержат противоион, образованный физиологически приемлемой кислотой. В монозамещенных фенильных группах заместитель может быть расположен в положении 2, положении 3 или
 5 положении 4. В дизамещенной фенильной группе заместители могут находиться в положении 2,3, положении 2,4, положении 2,5, положении 2,6, положении 3,4 или положении 3,5. В трехзамещенных фенильных группах заместители могут быть расположены в положении 2,3,4, положении 2,3,5, положении 2,3,6, положении 2,4,5,
 10 положении 2,4,6 или положении 3,4,5. Нафталинилом (=нафтилом) может быть нафталин-1-ил или нафталин-2-ил. В однозамещенных нафталин-1-ильных группах заместитель может находиться в положении 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-, в
 15 однозамещенных нафталин-2-ильных группах заместитель может находиться в положении 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-. В дизамещенных нафталинильных группах заместители могут аналогичным образом находиться в любых желательных
 20 положениях кольца, по которым нафталинильная группа присоединена, и/или в другом кольце.

Гетероарильные группы предпочтительно представляют собой 5-членные или 6-
 20 членные моноциклические ароматические гетероциклические группы или 9-членные или 10-членные бициклические ароматические гетероциклические группы, причем бициклические группы содержат 6-членное кольцо, конденсированное с 5-членным
 25 или двумя конденсированными 6-членными кольцами. В бициклических гетероарильных группах одно или оба кольца могут быть ароматическими и одно или
 30 оба кольца могут содержать элементы гетерокольца. Предпочтительно гетероарильные группы и другие гетероциклические группы содержат один, два или три, например один или два одинаковых или различных элемента гетерокольца. Элементы гетерокольца или гетероатомы кольца в гетероарильных группах и других
 35 гетероциклических группах обычно выбирают из таких элементов, как N, O и S, причем N включает атомы азота кольца, которое содержит атом водорода или любой заместитель, как в случае 5-членных ароматических гетероциклов, таких как,
 40 например, пиррол, пиразол или имидазол. Элементы гетерокольца в гетероарильных группах и других гетероциклических группах могут находиться в любых желательных
 45 положениях, при условии, что образующаяся гетероциклическая система известна в уровне техники и является стабильной и подходит как подгруппа в лекарственном веществе. Например, в общем два атома из ряда O и S не могут содержаться в
 50 соседних положениях кольца. Примерами исходных гетероциклов гетероарильных групп и других гетероциклических групп являются пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, оксазол (=1,3-оксазол), изоксазол (=1,2-оксазол), тиазол (=1,3-тиазол), изотиазол (=1,2-тиазол), тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, 1,2,3-триазин, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин, 1,2,4,5-тетразин, индол, бензотиофен, бензофуран, 1,3-бензодиоксозол (=1,2-метилendiоксибензол), 1,3-бензоксазол, 1,3-бензотиазол, бензоимидазол, хроман, изохроман, 1,4-бензодиоксан (=1,2-этилендиоксибензол), хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, тиенотиофены, 1,8-нафтиридин и другие нафтиридины, акридин или птеридин. Гетероарильные группы, включая гетероарильные группы,
 55 представленные R³, и другие гетероциклические группы могут быть соединены по любому желательному подходящему атому углерода кольца, а в случае азотных гетероциклов - по атому азота кольца. Предпочтительно они соединены по атому углерода кольца. Например, тиофенил (=тиенил) может представлять собой тиофен-2-

ил или тиофен-3-ил, пиридинил (=пиридил) может представлять собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил, имидазолил может представлять собой, например, 1Н-имидазол-1-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил или 1Н-имидазол-5-ил, хинолинил (=хинолил) может представлять собой хинолин-2-ил, хинолин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-5-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил или хинолин-8-ил. В монозамещенном пиридин-2-иле заместитель может находиться в положении 3, положении 4, положении 5 или положении 6, в монозамещенном пиридин-3-иле заместитель может быть расположен в положении 2, положении 4, положении 5 или положении 6, в монозамещенном пиридин-4-иле заместитель может находиться в положении 2 или положении 3.

Будучи подходящими, предыдущие объяснения, касающиеся гетероарильных групп, справедливы соответственно и для двухвалентных гетероарильных групп, т.е. гетероариленовых групп, таких как группа Нет в формуле I и Ia. В общем, двухвалентная гетероарильная группа может быть соединена с соседними группами по любым двум желательным подходящим атомам кольца, включая атомы углерода кольца и/или, в случае азотных гетероциклов, атомы азота кольца. Предпочтительно они присоединены по любым двум атомам углерода кольца, в частности в случае группы Нет. В случае двухвалентной бициклической гетероарильной группы положения, по которым она присоединена к соседним группам, могут находиться в том же кольце или различных кольцах. В случае двухвалентной группы, образованной, например, фураном или тиофеном, соседние группы могут быть присоединены в положениях 2,3, положениях 2,4, положениях 2,5 или положениях 3,4. Двухвалентная группа, образованная 1,3-тиазолом, может представлять собой 1,3-тиазол-2,4-диил, 1,3-тиазол-2,5-диил или 1,3-тиазол-4,5-диил. Двухвалентная группа, образованная пиридином, может представлять собой пиридин-2,3-диил, пиридин-2,4-диил, пиридин-2,5-диил, пиридин-2,6-диил, пиридин-3,4-диил или пиридин-3,5-диил. В случае несимметричной двухвалентной группы настоящее изобретение включает все позиционные изомеры, т.е. в случае пиридин-2,5-диильной группы, например, оно включает соединение, в котором одна соседняя группа находится в положении 2, а другая соседняя группа находится в положении 5, а также соединение, в котором одна соседняя группа находится в положении 5, а другая соседняя группа находится в положении 2. В зависимости от порядка ранжирования соседних групп в номенклатуре соединения в названии соединения номера расположения соседних групп могут отличаться от тех, которые указаны выше, и, например, пиридин-2,5-диильная группа может быть обозначена как пиридин-3,6-диильная группа.

Будучи подходящими, вышепредставленные объяснения также применимы соответственно к ароматическим гетероциклам, которые образованы при конденсировании группы R^3 с группой Нет в том случае, когда отсутствует группа X. В соответствующих соединениях формулы Ia образующаяся полициклическая гетероароматическая группа, которая представляет фрагмент R^3 -X-Нет в формуле Ia, который также может быть обозначен как R^3 -X'-Нет фрагмент, чтобы отличить его от фрагмента R^3 -X-Нет- в соединениях формулы I, представляет собой бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, предпочтительно бициклическую или трициклическую кольцевую систему, более предпочтительно бициклическую кольцевую систему, и содержит один или несколько, например, один, два, три или четыре, одинаковых или различных элементов гетерокольца, выбранных из N, NR¹³, O и S. Фенильная, нафталинильная или гетероарильная группа,

представленная R^3 , может быть конденсированной с группой Het по любой подходящей связи в R^3 и любой подходящей связи в группе Het, при условии, что образующаяся полициклическая гетероароматическая группа известна в уровне как стабильная и подходящая как подгруппа в лекарственном веществе и что в образующейся группе, по меньшей мере, кольцо, соединенное с группой A, может быть ароматическим кольцом, т.е. содержащим шесть сопряженных пи-электронов в случае 5-членного или 6-членного моноциклического кольца. Например, если группа Het в соединении формулы Ia представляет собой пиридиновое кольцо, X отсутствует, а R^3 означает фенил, последнее карбоциклическое кольцо может быть конденсировано по связи между положениями 2 и 3 или по связи между положениями 3 и 4 пиридинового кольца, а образующаяся полициклическая гетероароматическая группа, представленная фрагментом R^3 -X-Het, является хинолинильной или изохинолинильной группой. Если нафталинильная группа, представленная символом R^3 , конденсирована с пиридиновым кольцом, представленным символом Het, то образующаяся полициклическая гетероароматическая группа, представленная фрагментом R^3 -X-Het-, является аза-антраценильной или аза-фенантренильной группой. Полициклическая гетероароматическая группа, которая присутствует в том случае, когда X отсутствует, может быть присоединена к группе A по любому подходящему атому кольца, предпочтительно атому углерода кольца, в ароматическом кольце, образованном группой Het, и может быть замещена заместителями, указанными выше для отдельных групп R^3 и Het.

Гетероциклическое кольцо, которое может быть образовано R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, изображенной в формулах I и Ia, которая содержат R^1 и R^2 , причем кольцо представляет собой лактамное кольцо, может быть 4-членным, 5-членным, 6-членным, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным и может быть насыщенным, т.е. не содержащим двойной связи внутри кольца, или ненасыщенным, включая частично ненасыщенное и ароматическое, в частности частично ненасыщенное, и содержащее, например, одну, две, три или четыре двойные связи внутри кольца, при условии, что соответствующая кольцевая система известна в уровне техники как стабильная и подходящая как подгруппа в лекарственном веществе. Примерами остатков гетероциклических колец, образованных R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, причем остатки соединены с группой A по атому азота в указанной N-CO группе, изображенной в формулах I и Ia, являются 2-оксо-азетидин-1-ил, 2-оксо-пирролидин-1-ил, 2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 2-оксо-пиперидин-1-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-1-ил, 2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-1-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил, 2-оксо-азепан-1-ил, 2-оксо-азокан-1-ил, 2-оксо-азекан-1-ил, 2-оксо-октагидроциклопента[b]пиррол-1-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил, 2-оксо-октагидро-1H-индол-1-ил, 1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил, 1-оксо-октагидро-1H-изоиндол-2-ил, 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-2-ил, 3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил, 1-оксо-декагидроизохинолин-2-ил, 3-оксо-декагидроизохинолин-2-ил, 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-ил, 6-оксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-ил, 3-оксо-пиразолидин-2-ил, 2-оксо-имидазолидин-1-ил, 5-оксо-имидазолидин-1-ил, 2-оксо-гексагидропиримидин-1-ил, 6-оксо-гексагидропиримидин-1-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиримидин-1-ил, 2-оксо-пиперазин-1-ил, 2-оксо-[1,3]дiazепан-1-ил, 7-оксо-[1,3]дiazепан-1-ил, 2-оксо-[1,4]

5 диазепан-1-ил, 7-оксо[1,4]дiazепан-1-ил, 2-оксо-оксазолидин-3-ил, 2-оксо[1,3] оксазинан-3-ил, 2-оксо[1,3]оксазепан-3-ил, 3-оксоморфолин-4-ил, 3-оксо[1,4] оксазепан-4-ил, 5-оксо[1,4]оксазепан-4-ил, 2-оксотиазолидин-3-ил, 2-оксо[1,3] тиазинан-3-ил, 3-оксотiomорфолин-4-ил, 3-оксо-3,4-дигидро-2H[1,4]тиазин-4-ил, 2- оксо[1,3]тиазепан-3-ил, 3-оксо[1,4]тиазепан-4-ил, 5-оксо[1,4]тиазепан-4-ил.

Применительно к кольцу, которое, в общем, может быть образовано R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, все перечисленные примеры гетероциклических групп могут быть незамещенными или замещенными, как указано выше, например, группой R^8 .

10 Например, они могут быть замещены по одному или нескольким, например одному, двум или трем, предпочтительно одному или двум, более предпочтительно одному атому углерода кольца другими оксогруппами, помимо оксогруппы, упомянутой в перечисленных названиях, и/или одной или несколькими, например одной, двумя, 15 тремя или четырьмя, предпочтительно одной или двумя одинаковыми или различными алкильными группами, такими как метильные группы, и/или по одному или нескольким атомам азота кольца (C_1-C_4)-алкильной группой или (C_1-C_4)-алкил-CO- группой, такой как метил или ацетил, причем группа представлена символом R^{12} .

20 Примеры групп, перечисленных выше, которые являются замещенными дополнительной оксогруппой, включают 2,5-диоксопирролидин-1-ил, 2,6- диоксопиперидин-1-ил, 2,5-диоксоимидазолидин-1-ил, 2,6- диоксогексагидропиримидин-1-ил, 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил (=1,3- диоксоизоиндол-2-ил) и 2,4-диоксотиазолидин-3-ил. Кроме того, применительно к 25 кольцу, которое, в общем, может быть образовано R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, атомы серы кольца в перечисленных гетероциклических группах могут содержать одну или две оксогруппы, т.е. атомы кислорода, соединенные двойной связью, и таким образом становятся SO или SO₂ группами, т.е. сульфоксидными или сульфоновыми 30 группами, или S-оксидами или S,S-диоксидами. Например, атом серы в 3- оксотiomорфолин-4-ильной группе может находиться в одной или двух оксогруппах и помимо 3-оксотiomорфолин-4-ильной группы в соединении согласно изобретению могут содержаться также группы 1,3-диоксотiomорфолин-4-ил и 1,1,3- триоксотiomорфолин-4-ил.

35 Галогеном является фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор.

Оксогруппа, когда она присоединена к атому углерода, замещает два атома водорода при атоме углерода исходной системы. Таким образом, если CH₂ группа 40 замещена оксогруппой, т.е. атомом кислорода, присоединенным двойной связью, она становится CO группой. Очевидно, что оксогруппа не может быть заместителем при атоме углерода ароматического кольца.

Настоящее изобретение включает все стереоизомерные формы соединений формул I и Ia и их солей. Что касается каждого хирального центра, независимо от любого 45 другого хирального центра, соединения формул I и Ia могут находиться в S- конфигурации или, по существу, в S-конфигурации, или в R-конфигурации или, по существу, в R-конфигурации, или в виде смеси S-изомера и R-изомера в любом соотношении. Изобретение включает все возможные энантиомеры и диастереомеры и смеси двух или нескольких стереоизомеров, например смеси энантиомеров и/или 50 диастереомеров, во всех соотношениях. Таким образом, соединения согласно изобретению, которые могут существовать в виде энантиомеров, могут находиться в энантиомерно чистой форме как левовращающей, так и правовращающей, и в форме смесей двух энантиомеров во всех соотношениях, включая рацематы. В случае E/Z

изомерии или цис/транс изомерии, например на двойных связях колец, изобретение включает обе форму E и Z или цис-форму и транс-форму, а также смеси данных форм во всех соотношениях. Получение отдельных стереоизомеров может быть осуществлено, например, разделением смеси изомеров принятыми методами, например хроматографией или кристаллизацией, применением стереохимически однородных исходных материалов при синтезе или путем стереоселективного синтеза. Необязательно перед разделением стереоизомеров можно провести дериватизацию. Разделение смеси стереоизомеров может быть осуществлено на стадии соединения формулы I или Ia или на стадии исходного материала или промежуточного соединения в процессе синтеза. Настоящее изобретение также включает все таутомерные формы соединений формул I и Ia и их солей.

В том случае, когда соединения формул I и Ia содержат одну или несколько кислотных и/или основных групп, т.е. солеобразующих групп, изобретение также включает их соответствующие физиологически или токсикологически приемлемые соли, т.е. нетоксичные соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли. Таким образом, соединения формул I и Ia, которые содержат кислотную группу, могут находиться на данных группах и могут быть применены согласно изобретению, например, в виде солей щелочных металлов, солей щелочноземельных металлов или солей аммония. Более конкретные примеры данных солей включают соли натрия, соли калия, соли кальция, соли магния, соли четвертичного аммония, такие как соли тетраалкиламмония, или аддитивные соли кислоты с аммиаком или органическими аминами, такими как, например, этиламин, этаноламин, триэтанолламин или аминокислоты. Соединения формулы I и Ia, которые содержат основную группу, т.е. группу, которая может быть протонирована, могут находиться на таких группах и могут быть применены согласно изобретению, например, в виде их аддитивных солей с неорганическими и органическими кислотами. Примеры подходящих кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную, фосфорную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталинсульфоновые кислоты, щавелевую кислоту, уксусную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, пропионовую кислоту, пиваловую кислоту, диэтилуксусную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, пимеловую кислоту, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, сульфаминовую кислоту, фенилпропионовую кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, никотиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, адипиновую кислоту и другие кислоты, известные специалистам в данной области. Если соединения формул I и Ia одновременно содержат кислотные и щелочные группы в молекуле, то изобретение также включает, помимо упомянутых солей, внутренние соли или бетаины или цвиттерионы. Соли соединений формул I и Ia могут быть получены принятыми методами, которые известны специалистам в данной области, например контактным взаимодействием соединения формулы I или Ia с органической или неорганической кислотой или основанием в среде растворителя или разбавителя, или обменом аниона или катиона другой соли. Настоящее изобретение также включает все соли соединений формулы I, которые благодаря низкой физиологической совместимости прямо не подходят для применения в фармацевтике, но которые могут быть применены, например, как промежуточные соединения для химических реакций или для получения физиологически приемлемых солей.

Кроме того, настоящее изобретение включает все сольваты соединений формул I

и Ia, например гидраты или аддукты со спиртами, активные метаболиты соединений формул I и Ia, а также пролекарства и производные соединений формул I и Ia, которые *in vitro* необязательно могут проявлять фармакологическую активность, но которые *in vivo* превращаются в фармакологически активные соединения, например сложные эфиры или амиды карбоксильных кислотных групп.

Группа A в соединениях формул I и Ia предпочтительно выбрана из $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, где Y выбран из O, S NR¹¹ и Y присоединен к группе Het, и при этом все CH₂ группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁴. В одном варианте осуществления настоящего изобретения CH₂ группы в группе A в соединениях формул I и Ia не замещены заместителями R⁴. Если CH₂ группы в группе A не являются замещенными, то двухвалентная группа -A- в формулах I и Ia может быть заменена группой -Y'-CH₂-CH₂-, в которой Y' соединен с группой Het в формулах I и Ia, а Y' выбран из таких групп, как одинарная связь, CH₂, O, S и NR¹¹. Особенно предпочтительная группа A в соединениях формул I и Ia выбрана из $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, более предпочтительно из $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, причем атом азота и атом кислорода присоединены к группе Het. В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа A представляет собой группу $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, в которой атом кислорода соединен с группой Het. Группа Y предпочтительно выбрана из O и NR¹¹ и более предпочтительно она представляет O.

В соединениях формулы Ia двухвалентная группа Het предпочтительно определена так же, как в соединениях формулы I. В общем, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединений формулы I, которая определена, как указано выше, в любых своих стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO и для лечения заболеваний, при которых желательно данное стимулирование или повышение уровня NO, например при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца или сердечная недостаточность, или любых других болезнях, упомянутых выше и ниже по тексту.

Более предпочтительно двухвалентная группа Het в соединениях формул I и Ia представляет собой двухвалентную ароматическую группу формулы II



II

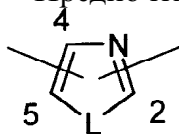
в которой G выбран из N и CH, а L выбран из S, O, NR¹³, CH=CH, CH=N и N=CH, и который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵, т.е. в которых один или несколько атомов углерода кольца может иметь заместитель R⁵ вместо атомов водорода, которые содержатся при атомах углерода, изображенных в формуле II, или которые указаны в определении групп G и L, при условии, что кольцевая система, изображенная в формуле II, содержит, по меньшей мере, один элемент гетерокольца, т.е. группу NR¹³ или атом N, S или O, как элемент кольца. R⁵ и R¹³ в кольцевой системе формулы II имеют значения, указанные выше в отношении соединений формул I и Ia. Особенно предпочтительно когда группа Het в соединениях формул I и Ia и группа в формуле II выбраны из таких гетероариленовых групп, как пиридиндил, тиазолдил, оксазолдил, имидазолдил и тиофендил, т.е. двухвалентных остатков пиридина, тиазола, оксазола, имидазола и

тиофена, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 и в которых один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы, который представляет атом азота в группе NR^{13} в определении группы L, содержит группу, выбранную из таких групп, как атом водорода и (C_1-C_4) -алкил. В частности, предпочтительно группа Нет в соединениях формул I и Ia и группа формулы II выбрана из таких гетероариленовых групп, как пиридиндиил, тиазолдиил, имидазолдиил и тиофендиил, особенно предпочтительно из пиридиндиила и тиазолдиила, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 и в которых один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы, который представляет атом азота в группе NR^{13} в определении группы L, содержит группу, выбранную из атома водорода и (C_1-C_4) -алкила. В одном варианте осуществления изобретения группа Нет в соединениях формул I и Ia и группа формулы II представляет собой пиридиндиильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 .

В одном варианте осуществления настоящего изобретения группы, представляющие группу Нет в соединениях формул I и Ia, включая группу формулы II, в которой связи, с помощью которых она соединяется с двумя соседними группами R^3-X и A, изображены линиями, пересекающими боковые части кольца, присоединены к соседним группам R^3-X и A по любым двум атомам углерода кольца.

Предпочтительно пиридиндиильная группа, представляющая Нет или группу в формуле II, присоединена к соседним группам в положениях 3 и 6 пиридинового кольца, причем эти положения также могут быть обозначены как положения 5 и 2 соответственно, в зависимости от порядка ранжирования групп, присоединенных к пиридиновому кольцу, где каждая из групп R^3-X и A может находиться в каждом положении, т.е. в указанной пиридиндиильной группе, которая присоединена в положениях 3 и 6, группа R^3-X может находиться в положении 3, а группа A в положении 6, а также группа R^3-X может находиться в положении 6, а группа A в положении 3, и предпочтительно группа R^3-X находится в положении 6, а группа A в положении 3.

Предпочтительно группа формулы IIa

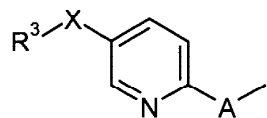


IIa

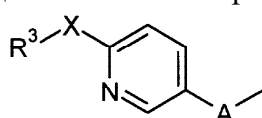
которая представляет Нет или группу формулы II и в которой L представляет собой O, S или NR^{13} , т.е. которая представляет собой оксазолдиильную, тиазолдиильную или имидазолдиильную группу, соединена с соседними группами в положениях 2 и 5 или положениях 2 и 4, особенно предпочтительно в положениях 2 и 4, где каждая из групп R^3-X и A может находиться в каждом из положений и предпочтительно группа R^3-X находится в положении 4, а группа A в положении 2.

Предпочтительно тиофендиильная группа, которая представляет Нет или группу формулы II, присоединена к соседним группам в положениях 2 и 5 или в положениях 2 и 4, последние положения также можно указать как положения 5 и 3, особенно предпочтительно в положениях 2 и 4, причем каждая из групп R^3-X и A может находиться в каждом положении и предпочтительно группа R^3-X находится в положении 4, а группа A в положении 2.

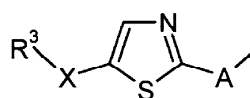
Предпочтительно группы Het или группы формулы II включают таким образом двухвалентные гетероароматические группы, изображенные следующими формулами IIIa - IIIg, которые представляют собой предпочтительные варианты осуществления структурного остатка R³-X-Het-A- в соединениях формул I и Ia, и в которых гетероароматическая группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵:



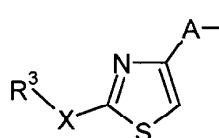
IIIa



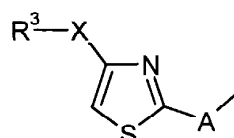
IIIb



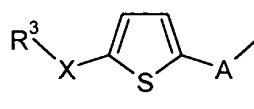
IIIc



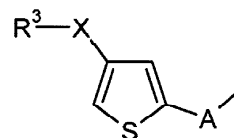
IIIld



IIIle



IIIlf



IIIlg

Особенно предпочтительные группы Het или группы формулы II включают двухвалентные гетероароматические группы, изображенные формулами IIIb, IIIe и IIIg, особенно группа, изображенная формулой IIIb, которые представляют особенно предпочтительные варианты осуществления структурного остатка R³-X-Het-A- в соединениях формул I и Ia.

В соединениях формулы Ia группа X предпочтительно выбрана из одинарной связи, CH₂, O и NH, или X отсутствует, и в этом случае фенильная или гетероарильная группа, представляющая группу R³, конденсирована с группой Het. Особенно предпочтительно группа X в соединениях формул I и Ia выбрана из одинарной связи и O, или в соединениях формулы Ia группа X отсутствует, и особенно более предпочтительно группа X в соединениях формул I и Ia выбрана из одинарной связи и O. В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа X в соединениях формул I и Ia представляет собой одинарную связь. В другом варианте осуществления настоящего изобретения группа X в соединениях формулы Ia отсутствует, и в данном варианте осуществления изобретения фенильная, нафталинильная или гетероарильная группа, представляющая группу R³, конденсирована с группой Het. В

дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения группа X в соединениях формулы Ia не может отсутствовать, т.е. в данном варианте осуществления изобретения группа X в соединениях формулы Ia выбрана из одинарной связи, CH₂, O, S, NH и N((C₁-C₄)-алкила). Во всех случаях, в которых X отсутствует, фенильная, нафталинильная или гетероарильная группа, представляющая группу R³, конденсирована с группой Het или кольцевой системой, изображенной в формуле II, которая содержит группы G и L. В том случае, когда X может отсутствовать, в особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения структурный остаток R³-X-Het- в соединениях формулы I и Ia представляет собой бициклическую гетероарильную группу, которые содержат моноциклическое 5-членное или 6-членное гетероароматическое кольцо, которое представляет группу Het и к которой присоединена группа A, и бензольное кольцо, которое конденсировано с указанной гетероароматической кольцевой системой и

которое представляет группу R^3 , причем гетероароматическое кольцо может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 , а бензольное кольцо может быть замещенным, как указано выше в отношении R^3 . В том случае, когда X отсутствует, указанный структурный остаток R^3 -X-Нет- особенно предпочтительно выбран из таких групп, как хинолинил, изохинолинил, бензоимидазолил, бензотиазолил и бензотиенил, особенно предпочтительно из таких групп, как хинолинил, бензоимидазолил и бензотиазолил, которые все соединены с группой А по гетероциклическому кольцу и которые могут быть замещены, как указано.

Если кольцо, которое может быть образовано группами R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которое содержит их, представляет собой моноциклическую кольцевую систему, в одном варианте осуществления изобретения оно является насыщенным или частично насыщенным. В частности, в одном варианте осуществления изобретения оно является насыщенным и содержит одну или две двойные связи внутри кольца, а в другом варианте осуществления изобретения оно является насыщенным или содержит одну двойную связь внутри кольца, а в другом варианте осуществления изобретения оно является насыщенным. Если указанное кольцо представляет собой бициклическую кольцевую систему, в одном варианте осуществления изобретения конкретное кольцо бициклической кольцевой системы, к которой присоединена группа А, является насыщенным или частично насыщенным, и в более конкретном варианте осуществления изобретения кольцо содержит одну или две двойные связи внутри кольца, из которых одна двойная связь может быть общей с обоими кольцами, а второе кольцо бициклической кольцевой системы является насыщенным или ароматическим кольцом, в частности ароматическим кольцом, таким как бензольное кольцо. Предпочтительно моноциклическое кольцо, образованное группами R^1 и R^2 вместе с N-CO, которое содержит их, имеет 4, 5, 6 или 7 кольцевых элементов, а бициклическая кольцевая система имеет 9 или 10 кольцевых элементов. Кольцо, которое может быть образовано группами R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, предпочтительно представляет собой моноциклическую кольцевую систему. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо, которое может быть образовано группами R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которое содержит их, может содержать, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, один дополнительный гетерокольцевой элемент, т.е. один дополнительный гетероатом кольца или гетероатомную группу, которая выбрана из таких групп, как N, NR^{12} , O, S, SO и SO_2 , и предпочтительно выбрана из таких групп, как NR^{12} , S, SO и SO_2 , и более предпочтительно выбрана из NR^{12} и S. Если гетероцикл, образованный R^1 и R^2 и группой N-CO, которая их содержит, замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 , то предпочтительно он замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью, более предпочтительно одним, двумя, тремя или четырьмя, особенно предпочтительно одним, двумя или тремя, особенно более предпочтительно одним или двумя одинаковыми или различными заместителями R^8 по атомам углерода кольца, помимо оксогруппы, изображенной в формулах I и Ia, и оксогрупп на атомах серы кольца и/или групп R^{12} по атомам азота кольца, которые могут присутствовать.

Если R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, изображенной в формулах I и Ia, которая содержат их, образуют кольцо, то в одном варианте осуществления изобретения они

образуют насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое 4-7-членное кольцо, например моноциклическое 5-членное или 6-членное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать одну
5 дополнительную гетерогруппу кольцевого фрагмента, выбранную из таких групп, как N, NR¹², O, S, SO и SO₂, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸. Другие элементы гетерокольца, которые содержатся в
10 кольце, образованном R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая содержит их, предпочтительно выбраны из NR¹², O и S, более предпочтительно из NR¹² и S. Группа -N(R²)-CO-R¹ в формулах I и Ia, которая образуется, если R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют кольцо, более предпочтительно
15 выбрана из таких групп, как 2-оксо-азетидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил, 2-оксоазепан-1-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил, 2-оксогексагидропиримидин-1-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиримидин-1-ил, 2-оксопиперазин-1-ил, 2-оксо[1,3]дiazепан-1-ил, 2-оксо[1,4]diazепан-1-ил, 7-оксо-[1,4]diazепан-1-ил, 2-оксооксазолидин-3-ил, 2-оксо[1,3]оксазинан-3-ил, 2-оксо[1,3]оксазепан-3-ил, 3-оксоморфолин-4-ил, 3-оксо[1,4]оксазепан-4-ил, 5-оксо-[1,4]оксазепан-4-ил, 2-оксотиазолидин-3-ил, 2-оксо-[1,3]тиазинан-3-ил, 3-оксотiomорфолин-4-ил, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-[1,4]тиазин-4-ил, 2-оксо[1,3]тиазепан-3-ил, 3-оксо-[1,4]тиазепан-4-ил и 5-оксо[1,4]тиазепан-4-ил, т.е. из групп, изображенных следующими формулами:

25

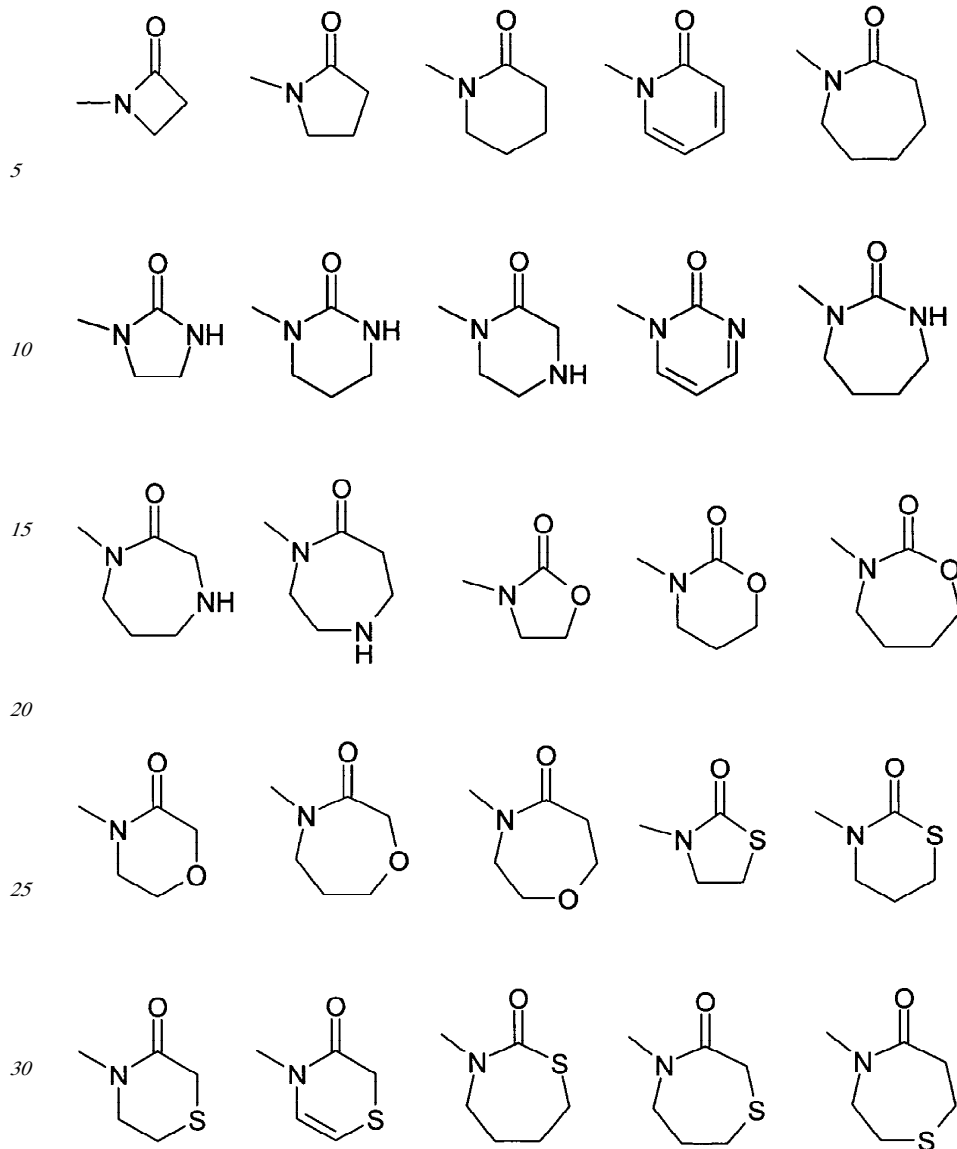
30

35

40

45

50

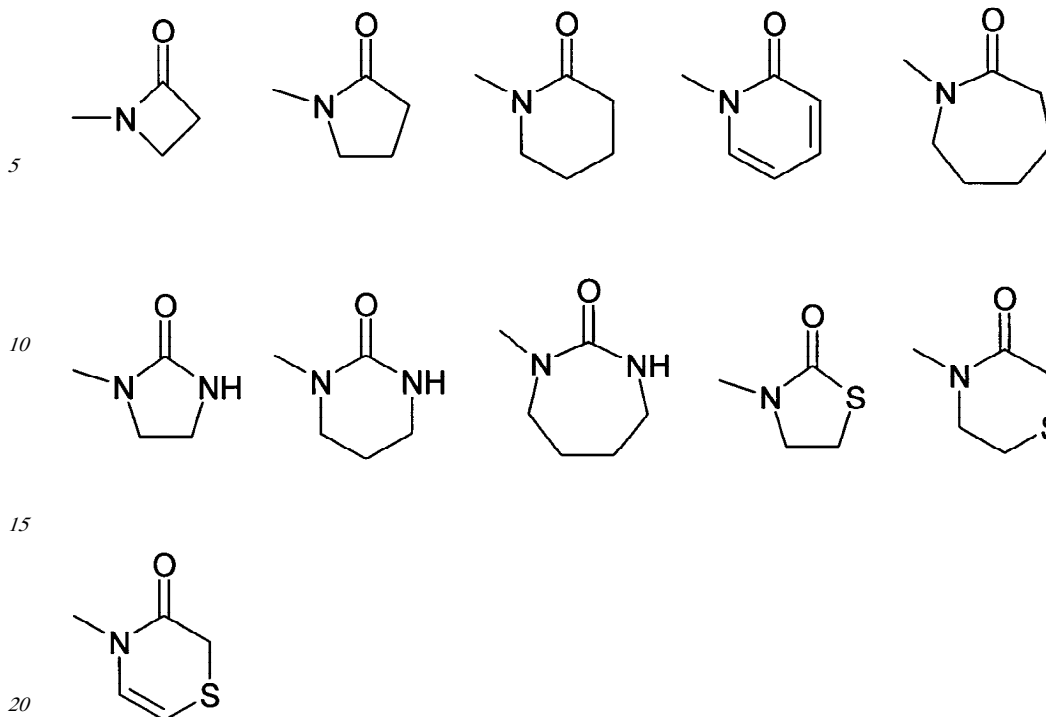


35 в которых связь, по которой группа присоединяется к группе А, изображена линией, начинающейся у атома азота кольца, и которая частично также может быть названа иным образом касательно указания насыщенности, например 3-оксо-2,3-дигидро[1,4]тиазин-4-ил в случае группы 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-[1,4]тиазин-4-ил.

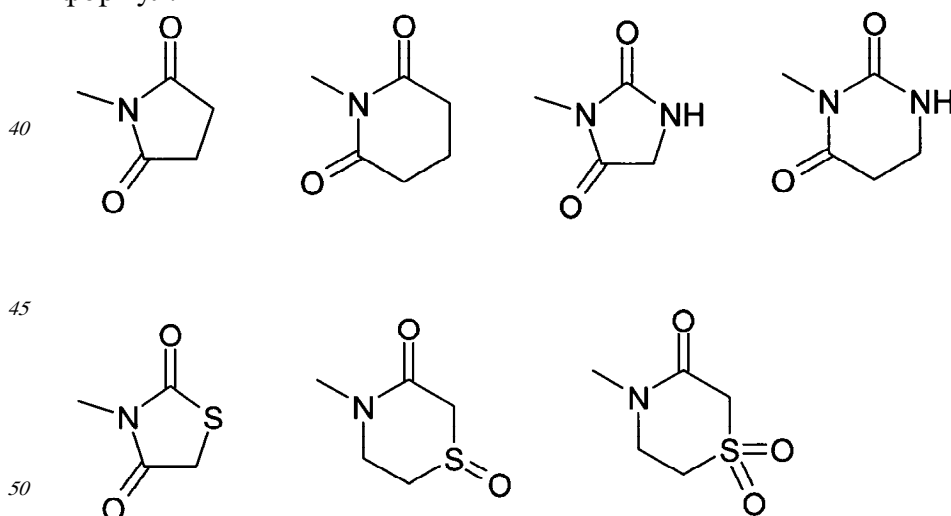
40 Особенно предпочтительно группа, которая образуется, если R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют кольцо, выбрана из таких групп, как 2-оксоазетидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, 2-оксо-1,2-дигидропиридин-1-ил, 2-оксоазепан-1-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил, 2-оксогексагидропиримидин-1-ил, 2-оксо-[1,3]дiazепан-1-ил, 2-оксотиазолидин-3-ил, 3-оксотиморфолин-4-ил, 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-[1,4]тиазин-4-ил, т.е. образуют группы, изображенные следующими формулами:

45

50



Все указанные кольца, образованные R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, могут быть замещены по атому углерода одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 и/или иметь у атома азота кольца, который не соединен с группой А, группу R^{12} и/или может иметь у атома серы кольца одну или две оксогруппы, с образованием замещенной группы, как указано выше. В качестве примеров таких групп, которые являются замещенными оксогруппой у атома углерода или одной или двумя оксогруппами у атома серы, и которые могут представлять группу $-N(R^2)-CO-R^1$ в формулах I и Ia, и в которых связь, по которой группа присоединяется к группе А, изображена линией, начинающейся у атома азота кольца, можно упомянуть такие группы, как 2,5-диоксопирролидин-1-ил, 2,6-диоксопиперидин-1-ил, 2,5-диоксиимидазолидин-1-ил, 2,6-диоксогексагидропиримидин-1-ил, 2,4-диоксотиазолидин-3-ил, 1,3-диоксотиморфолин-4-ил и 1,1,3-триоксотиморфолин-4-ил, т.е. группы следующих формул:



которые все могут быть дополнительно замещены у атомов углерода одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 и/или могут содержать

группу R^{12} у атомов азота кольца, которые не соединены с группой А, и которые, как все подходящие группы в соединениях формул I и Ia, могут находиться в таутомерных формах, например как 2,5-дигидроксипиррол-1-ильная группа в случае 2,5-
 5 диоксипирролидин-1-ильной группы, как 2,5-дигидроксиимидазол-1-ильная группа в случае 2,5-диоксиимидазолидин-1-ильной группы или как 5-гидрокси-1,1-диоксо-2,3-дигидро-[1,4]тиазин-4-ильная группа в случае 1,1,3-триокситиоморфолин-4-ильной группы.

Если R^1 и R^2 не образуют кольцо вместе с группой N-CO, которая содержит их, то
 10 они предпочтительно независимо друг от друга выбраны из таких групп, как (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил- C_nH_{2n-} , фенил- C_nH_{2n-} и гетероарил- C_nH_{2n-} , более предпочтительно из таких групп, как (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) -циклоалкил-, фенил, фенил- CH_2- , гетероарил и гетероарил- CH_2- , особенно предпочтительно из таких
 15 групп, как (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_7) циклоалкил-, фенил и гетероарил, и в каждом случае R^2 дополнительно может представлять собой атом водорода, причем группы (C_1-C_4) -алкил и (C_3-C_7) -циклоалкил обе могут быть замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^6 , а группы фенил и гетероарил обе
 20 могут быть замещенными одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^7 . Если R^1 и R^2 не образуют кольца вместе с группой N-CO, которая содержит их, в одном варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой атом водорода, а R^1 определен, как указано. Если R^2 означает алкенильную группу или алкинильную группу, предпочтительно атом азота,
 25 несущий R^2 , не находится в сопряжении с двойной связью или тройной связью, т.е. предпочтительно атом азота, несущий R^2 , прямо не связан с атомом углерода в алкенильной группе или алкинильной группе, которая является частью двойной связи или тройной связи.

В соединениях формулы Ia группы R^1 и R^2 предпочтительно независимо друг от друга
 30 выбраны из таких групп, как (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_6) алкенил, (C_3-C_6) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n-} , фенил- C_nH_{2n-} и гетероарил- C_nH_{2n-} , а R^2 может, помимо этого, означать атом водорода, причем группы (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_6) алкенил и (C_3-C_6) алкинил могут быть все замещены одним или несколькими
 35 одинаковыми или различными заместителями R^6 , а группы C_nH_{2n} могут быть все замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из фтора и (C_1-C_4) -алкила, и все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными
 40 заместителями R^7 ,

или R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое,
 45 помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца или гетероатомных групп, выбранных из таких групп, как N, NR^{12} , O, S, SO и SO_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, при условии, что два элемента кольца из ряда O, S, SO и SO_2 не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо,
 50 образованное R^1 и R^2 и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещенным одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 .

Особенно предпочтительно в соединениях формулы Ia группы R^1 и R^2 выбраны из

таких групп, как (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₇)-циклоалкил-C_nH_{2n}-, фенил-C_nH_{2n}- и гетероарил-C_nH_{2n}-, и R² помимо этого может представлять собой атом водорода, причем группы (C₁-C₄)-алкил и (C₃-C₇)-циклоалкил обе могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁶, а все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁷,

или R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-7-членное моноциклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из N, NR¹², O, S, SO и SO₂, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸.

В соединениях формулы I группы R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, предпочтительно образуют 4-7-членное моноциклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из N, NR¹², O, S, SO и SO₂, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещенным одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения группы R¹ и R² в соединениях формул I и Ia вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца, выбранных из N, NR¹², O, S, SO и SO₂, которые могут быть одинаковыми или различными, при условии, что два элемента кольца из ряда O, S, SO и SO₂ не могут находиться в соседних положениях кольца, при этом кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещенным одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸ и при этом предпочтительные отличительные признаки настоящего варианта осуществления изобретения представляют те, которые описаны выше. Например, в предпочтительных отличительных признаках настоящего варианта осуществления изобретения кольцо, образованное R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, является насыщенным или ненасыщенным, моноциклическим 4-7-членным кольцом, например 5-членным или 6-членным кольцом, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, который предпочтительно выбран из NR¹², O, и S, более предпочтительно из NR¹² и S, и которое может быть замещенным, например, оксогруппой при атоме углерода. В одном варианте осуществления настоящего изобретения кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, не содержит дополнительного элемента гетерокольца помимо атома азота, являющегося частью группы N-CO, причем в данном варианте осуществления изобретения кольцо может быть аналогичным образом замещено, как указано выше.

В соединениях формулы Ia группа R³ предпочтительно выбрана из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких

групп, как атом галогена, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкилокси-(C₁-C₂)-алкил-, ОН, (C₁-C₄)-алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)-алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)-алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)-алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)-алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)-алкил)-CONH-, ((C₁-C₄)-алкил)-SO₂NH-, ди((C₁-C₄)-алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)-алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)-алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C₁-C₄)-алкил-SO₂-, и более предпочтительно одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкилокси-(C₁-C₂)-алкил-, ОН, (C₁-C₄)-алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)-алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)-алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)-алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)-алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)-алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)-алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)-алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)-алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C₁-C₄)-алкил-SO₂-. Особенно предпочтительно группа R³ в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, и предпочтительно представляет собой фенильную группу или гетероарильную группу, и более предпочтительно представляет собой фенильную группу, причем все группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкилокси-(C₁-C₂)-алкил, (C₁-C₄)-алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)-алкилмеркаптогруппа, (C₁-C₄)-алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)-алкил)аминогруппа, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)-алкил-SO₂-. Гетероарильная группа, представленная R³, предпочтительно выбрана из таких групп, как пиридинил, хинолинил, тиофенил, изоксазоллил и пиримидинил, более предпочтительно из таких групп, как пиридинил, пиримидинил, изоксазоллил и тиофенил, и представляет собой тиофенил в одном варианте осуществления изобретения, причем все группы могут быть замещены, как указано. Предпочтительно необязательные заместители группы R³ выбраны из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, и CF₃, более предпочтительно из таких групп, как атом галогена и (C₁-C₄)-алкил. Особенно предпочтительно R³ представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)-алкил и CF₃. Особенно предпочтительно R³ представляет собой фенильную группу, которая замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атомы галогенов и (C₁-C₄)-алкильные группы, особенно из атомов фтора, атомов хлора, метильных групп и этильных групп. Фенильная группа, представленная R³, предпочтительно является замещенной фенильной группой. В замещенной группе R³ число заместителей предпочтительно составляет один, два, три, четыре или пять, более предпочтительно один, два, три или четыре, особенно предпочтительно один, два или три, особенно более предпочтительно один или два. В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа R³ представляет собой карбоциклическую группу, т.е. фенильную группу или нафталинильную группу, а в другом варианте осуществления изобретения

группа R^3 является моноциклической группой, т.е. фенильной группой или моноциклической гетероарильной группой, например тиенильной группой, а в другом варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой фенильную группу, нафталинильную группу или моноциклическую гетероарильную группу, например тиенильную групп, причем все эти группы могут быть замещены, как указано. В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа R^3 в соединениях формулы Ia выбрана из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_6) алкил-, OH, (C_1-C_6) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_3) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_6) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_6)$ алкил)-CONH-, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_6)$ алкилокси)карбонил-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 , $((C_1-C_6)$ алкил)NHSO₂, ди $((C_1-C_6)$ алкил)NSO₂-, H₂NSO₂- и (C_1-C_6) алкил-SO₂.

В соединениях формулы Ia группа R^4 предпочтительно выбрана из таких групп, как (C_1-C_4) алкил и атом фтора. Особенно предпочтительно группа R^4 в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как метил и атом фтора, и особенно предпочтительно R^4 представляет собой атом фтора. Общее число заместителей R^4 в замещенной группе A, которое в общем может составлять один, два, три, четыре, пять или шесть, предпочтительно составляет один, два, три или четыре, более предпочтительно один или два.

В соединениях формулы Ia группа R^5 предпочтительно выбрана из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) алкил-, OH, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)-CONH-, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкилокси)карбонил-, COOH, $CONH_2$, CN, CF_3 и (C_1-C_4) алкил-SO₂. Особенно предпочтительно группа R^5 в соединениях формулы I и Ia выбрана из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) алкил-, OH, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)-CONH-, $CONH_2$, CN, CF_3 и (C_1-C_4) алкил-SO₂-, особенно более предпочтительно из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил и CF_3 . Особенно предпочтительно группа Нет в соединениях формул I и Ia является незамещенной или замещенной одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атомы фтора, хлора, метил и CF_3 , в частности атомы фтора, хлора и метил, например заместители на основе атомов фтора и особенно более предпочтительно группа Нет является незамещенной. Число заместителей R^5 , которые содержатся в замещенной группе Нет, предпочтительно составляет один, два, три или четыре, более предпочтительно один, два или три, особенно предпочтительно один или два, особенно более предпочтительно один.

В соединениях формулы Ia группа R^6 предпочтительно выбрана из таких групп, как атом фтора, OH, оксогруппа, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа,

ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил, COOH, CONH₂, CN и CF₃.

Особенно предпочтительно группа R⁶ в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как атом фтора, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, COOH и CF₃, особенно более предпочтительно из таких групп, как атом фтора, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил- и COOH, особенно предпочтительно из таких групп, как ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил и COOH. Число заместителей R⁶ предпочтительно составляет один, два или три, более предпочтительно один или два, особенно предпочтительно один.

В соединениях формулы Ia группа R⁷ предпочтительно выбрана из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₆)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C₁-C₄)алкил-SO₂-.

Особенно предпочтительно группа R⁷ в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-, особенно более предпочтительно из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH- и CF₃, особенно предпочтительно из таких групп, как атом фтора, хлора, метил, NH₂ и CF₃. Число заместителей R⁷ предпочтительно составляет один, два, три или четыре, более предпочтительно один, два или три, особенно предпочтительно один или два, особенно более предпочтительно один.

В соединениях формулы Ia группа R⁸ предпочтительно выбрана из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил-C_nH_{2n}-, фенил-C_nH_{2n}-, гетероарил-C_nH_{2n}-, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, оксогруппа, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C₁-C₄)алкил-SO₂-, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, CF₃ и (C₁-C₄)алкилоксигруппа. Особенно предпочтительно группа R⁸ в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, фенил-C_nH_{2n}-, гетероарил-C_nH_{2n}-, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, оксогруппа, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, (C₁-

C_4)алкиламиногруппа, ди(C_1 - C_4)алкил)аминогруппа, (C_1 - C_4)алкил)-CONH-, ди(C_1 - C_4)алкил)аминокарбонил-, (C_1 - C_4)алкилокси)карбонил-, CONH₂, CN, CF₃, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями,

 5 выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1 - C_4)алкил, CF₃ и (C_1 - C_4)алкилоксигруппа. Особенно предпочтительно группа R⁸ в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как атом галогена, (C_1 - C_4)алкил, (C_1 - C_4)алкилокси(C_1 - C_2)алкил-, оксогруппа, (C_1 - C_4)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним

 10 или несколькими атомами фтора, (C_1 - C_2)алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1 - C_4)алкилмеркаптогруппа, (C_1 - C_4)алкил)-CONH-, ди(C_1 - C_4)-алкил)аминокарбонил- и CF₃, особенно предпочтительно из таких групп, как атом галогена, (C_1 - C_4)алкил, оксогруппа, (C_1 - C_4)алкилоксигруппа,

 15 которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, и CF₃, особенно более предпочтительно из таких групп, как атом галогена, (C_1 - C_4)алкил, оксогруппа и CF₃. Заместители R⁸, которые находятся в неароматическом кольце, в гетероцикле, образованном R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая содержит их, в

 20 частности в кольце, которое содержит указанную группу N-CO, например, в неароматическом моноциклическом гетероцикле, образованном R¹ и R² вместе с группой N-CO, предпочтительно выбраны из таких групп, как (C_1 - C_4)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, (C_1 - C_4)алкилокси(C_1 - C_2)алкил-, OH, оксогруппа, NH₂, (C_1 - C_4)алкиламино, ди(C_1 - C_4)алкил)аминогруппа и

 25 ((C_1 - C_4)алкил)-CONH-, более предпочтительно из таких групп, как (C_1 - C_4)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} - и оксогруппа, особенно предпочтительно из таких групп, как (C_1 - C_4)алкил и оксогруппа, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть

 30 замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1 - C_4)алкил, CF₃ и (C_1 - C_4)алкилоксигруппа. Число заместителей R⁸ предпочтительно составляет один, два, три, четыре или пять, более предпочтительно один, два, три или четыре, особенно

 35 предпочтительно один, два или три, особенно более предпочтительно один или два.

В соединениях формулы Ia группа R¹¹ предпочтительно выбрана из таких групп, как атом водорода, (C_1 - C_4)алкил и ((C_1 - C_4)алкил)-CO-. Особенно предпочтительно группа R¹¹ в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как атом водорода и

 40 (C_1 - C_4)алкил, особенно более предпочтительно из атома водорода и метильной группы. Особенно предпочтительно R¹¹ представляет собой атом водорода.

В соединениях формулы Ia группа R¹² предпочтительно выбрана из таких групп, как атом водорода, (C_1 - C_4)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, ((C_1 - C_4)алкил)-CO-, (C_3 - C_7)циклоалкил- C_nH_{2n} -CO-, фенил- C_nH_{2n} -

 45 CO-, гетероарил- C_nH_{2n} -CO-, ((C_1 - C_4)алкил)-O-CO- и фенил- C_nH_{2n} -O-CO, причем все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1 - C_4)алкил-, CF₃ и (C_1 - C_4)алкилоксигруппа. Особенно

 50 предпочтительно группа R¹² в соединениях формул I и Ia выбрана из таких групп, как атом водорода, (C_1 - C_4)алкил, (C_3 - C_7)циклоалкил- C_nH_{2n} -, ((C_1 - C_4)алкил)-CO-, (C_3 - C_7)циклоалкил- C_nH_{2n} CO-, ((C_1 - C_4)алкил)-O-CO- и фенил- C_nH_{2n} -O-CO, особенно более предпочтительно из таких групп, как атом водорода, (C_1 - C_4)алкил, (C_3 -

С₇)циклоалкил-С_nН_{2n}-, ((С₁-С₄)алкил)-СО-, (С₃-С₇)циклоалкил-С_nН_{2n}-СО- и ((С₁-С₄)алкил)-О-СО-, особенно предпочтительно из таких групп, как атом водорода, (С₁-С₄)алкил и (С₃-С₇)циклоалкил-С_nН_{2n}-, особенно более предпочтительно из таких групп, как атом водорода, (С₁-С₄)алкил. В одном варианте осуществления настоящего изобретения группа R¹² представляет собой атом водорода.

В соединениях формул I и Ia группа R¹³ предпочтительно выбрана из таких групп, как атом водорода, (С₁-С₄)алкил, и более предпочтительно из таких групп, как атом водорода и метильная группа. Особенно предпочтительно R¹³ представляет собой атом водорода.

В соединениях формулы Ia гетероарильная группа предпочтительно представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один, два или три одинаковых или различных гетероэлементов кольца, выбранных из N, NR¹³, O и S. Особенно предпочтительно гетероарильная группа в соединениях формул I и Ia представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один или два одинаковых или различных гетероэлемента кольца, выбранных из N, NR¹³, O и S.

В соединениях формулы Ia число n предпочтительно равно 0, 1 или 2, причем все числа n не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными. Особенно предпочтительно число n в соединениях формул I и Ia равно 0 или 1, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными. Примером группы фенил-С_nН_{2n}-, в которой число n равно 1, является бензильная группа (=фенил-СН₂-).

В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения одна, несколько или все группы, содержащиеся в соединениях формул I и Ia, независимо друг от друга могут иметь любые предпочтительные определения групп, указанные выше, или любое одно или несколько конкретных названий, которые охватываются определениями групп и указаны выше, все комбинации предпочтительных определений и/или конкретные названия, являющиеся предметом настоящего изобретения. Кроме того, что касается всех предпочтительных вариантов осуществления изобретения, то изобретение включает соединения формул I и Ia во всех стереоизомерных формах и смеси стереоизомерных форм во всех соотношениях, и их физиологически приемлемые соли, а также их таутомерные формы.

Например, один такой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы Ia, в которых одновременно

A выбран из -СН₂-СН₂-СН₂- и -Y-СН₂-СН₂-, причем все группы СН₂ могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁴, а Y выбран из O, S и NR¹¹, и Y соединен с группой Het;

Het выбран из таких групп, как пиридиндиил, тиазолдиил, оксазолдиил, имидазолдиил и тиофендиил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵, и при этом один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы содержит группу, выбранную из атома водорода и (С₁-С₄)алкила;

X выбран из простой связи и O;

R¹ и R² независимо друг от друга выбраны из таких групп, как (С₁-С₄)алкил, (С₃-С₇)циклоалкил-С_nН_{2n}-, фенил-С_nН_{2n}-, и гетероарил-С_nН_{2n}-, и R² помимо этого может представлять собой атом водорода, причем группы (С₁-С₄)алкил и (С₃-С₇)циклоалкил

обе могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁶, а все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁷,

5 или R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-7-членный моноциклический, насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, который помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из N, NR¹², O, S, SO и SO₂, причем
10 кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R³ представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, (C₁-
15 C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁴ выбран из таких групп, как метил и атом фтора;

20 R⁵ выбран из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂,
25 CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁶ выбран из таких групп, как атом фтора, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, COOH и CF₃;

30 R⁷ выбран из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа,
35 ди((C₁-C₄)алкил)амино, ((C₁-C₄)алкил)-CONH, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁸ выбран из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, фенил-C_nH_{2n}-, гетероарил-C_nH_{2n}-, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, оксогруппа, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₂)алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или
40 несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)амино, ((C₁-C₄)алкил)-CONH, ди((C₁-C₄)алкил)аминокарбонил-, ((C₁-C₄)алкилокси)карбонил-, CONH₂, CN и CF₃, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или
45 несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, CF₃ и (C₁-C₄)алкилоксигруппа;

R¹¹ выбран из атома водорода и (C₁-C₄)алкила;

R¹² выбран из таких групп, как H, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил-C_nH_{2n}-, ((C₁-C₄)алкил)-CO-, (C₃-C₇)циклоалкил-C_nH_{2n}-CO- и ((C₁-C₄)алкил)-O-CO-;
50

R¹³ выбран из таких групп, как атом водорода и (C₁-C₄)алкил;

гетероарилом является 5-членная или 6-членная, моноциклическая ароматическая группа, содержащая один или два одинаковых или различных гетероэлементов

кольца, выбранных из N, NR¹³, O и S;

n равно 0 или 1, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

в любой их стереоизомерной форме или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или их физиологически приемлемым солям.

Другой такой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы Ia, в которой одновременно

A выбран из -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем все группы CH₂ могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁴, и при этом Y выбран из O, S и NR¹¹ и Y присоединен к группе Нет;

Нет выбран из таких групп, как пиридиндиил и тиазолдиил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵;

X представляет собой одинарную связь;

и все другие группы имеют значения, как в любом другом определении соединения формулы Ia, представленном выше или ниже по тексту;

в их любых стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или их физиологически приемлемым солям.

Другой такой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формул I и Ia, в которых одновременно

A выбран из таких групп, как -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем все группы CH₂ могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁴, и при этом Y выбран из O, S и NR¹¹ и Y присоединен к группе Нет;

Нет выбран из таких групп, как пиридиндиил, тиазолдиил, оксазолдиил, имидазолдиил и тиофендиил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵, и при этом один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы имеет группу, выбранную из таких групп, как атом водорода и (C₁-C₄)-алкил;

X выбран из простой одинарной связи и O;

R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-7-членный, моноциклический, насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, который помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из N, NR¹², O, S, SO и SO₂, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещенным одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R³ представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁴ выбран из таких групп, как метил и атом фтора;

R⁵ выбран из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)амино, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R^8 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, фенил- C_nH_{2n-} , гетероарил- C_nH_{2n-} , (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) алкил-, ОН, оксо, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, $(C_1-$
 5 $C_2)$ алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди $((C_1-$
 $C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)-CONH-, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-$
 $C_4)$ алкилокси)карбонил-, CONH₂, CN и CF₃, причем все фенильные группы и гетероарильные группы, независимо друг от друга могут быть замещены одним или
 10 несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF₃ и (C_1-C_4) алкилоксигруппа;

R^{11} выбран из Н и (C_1-C_4) алкила;

R^{12} выбран из таких групп, как Н, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n-} , $((C_1-$
 15 $C_4)$ алкил)-СО-, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n-} СО- и $((C_1-C_4)$ алкил)-О-СО-;

R^{13} выбран из таких групп, как атом водорода и (C_1-C_4) алкил;

гетероарилом является 5-членная или 6-членная, моноциклическая ароматическая группа, содержащая один или два одинаковых или различных элементов
 20 гетерокольца, выбранных из N, NR¹³, O и S;

n равно 0 или 1, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

в любых их стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или их физиологически приемлемым солям.

Другой такой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формул I и Ia, в которых одновременно

A выбран из таких групп, как -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, в которых Y выбран из O и NH и при этом Y присоединен к группе Нет;

Нет выбран из таких групп, как пиридиндиил, тиазолдиил, оксазолдиил, имидазолдиил и тиофендиил, которые все могут быть замещены одним или
 30 несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵, и при этом один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы имеет группу, выбранную из таких групп, как атом водорода и (C_1-C_4) алкил;

X выбран из одинарной связи и O;

R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-7-членный, моноциклический, насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, который, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один
 40 дополнительный элемент гетерокольца, выбранный NR¹², O и S, причем кольцо, образованное R^1 , R^2 и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R^3 представляет собой фенил, который может быть замещен одним или
 45 несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) алкил-, $(C_1-$
 $C_4)$ алкилоксигруппа, которая может быть замещен одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди $((C_1-$
 50 $C_4)$ алкил)аминогруппа, CONH₂, CN, CF₃ и (C_1-C_4) алкил-SO₂-;

R^5 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси $(C_1-$
 $C_2)$ алкил-, ОН, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH₂, $(C_1-$

C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁸ выбран из таких групп, как (C₁-C₄)алкил и оксогруппа;

R¹² выбран из H и (C₁-C₄)алкила-;

в любых их стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любых соотношениях, или их физиологически приемлемым солям.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формул I и Ia, в которых одновременно

A выбран из таких групп, как -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем Y выбран из O и NH и Y присоединен к группе Het;

Het представляет собой пиридиндиильную или тиазолдиильную группу, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными

заместителями R⁵;

X означает одинарную связь;

R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое 4-7-членное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из NR¹², O и S, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R³ представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппа, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁵ выбран из таких групп, как атом галогена, (C₁-C₄)алкил, (C₁-C₄)алкилокси(C₁-C₂)алкил-, OH, (C₁-C₄)алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкилмеркаптогруппа, NH₂, (C₁-C₄)алкиламиногруппа, ди((C₁-C₄)алкил)амино, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

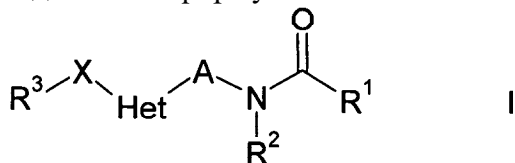
R⁸ выбран из таких групп, как (C₁-C₄)алкил и оксогруппа;

R¹² выбран из H и (C₁-C₄)алкила-;

в любых его стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемым солям;

причем в данном варианте осуществления изобретения группа Het предпочтительно представляет собой пиридиндиильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к новым соединениям формулы I



в которой A выбран из таких групп, как -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем все группы CH₂ могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми

или различными заместителями R^4 , и при этом Y выбран из O , S и NR^{11} и Y присоединен к группе Нет;

Нет представляет собой 5-членную или 6-членную, моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один или два одинаковых или различных гетероэлемента кольца, выбранных из N , NR^{13} , O и S , и которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 ;

X выбран из таких групп, как одинарная связь, CH_2 , O и NH ;

R^1 и R^2 независимо друг от друга выбраны из таких групп, как (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) алкенил, (C_3-C_6) алкинил, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n-} , фенил- C_nH_{2n-} и гетероарил- C_nH_{2n-} , и R^2 кроме того может означать атом водорода, при этом группы (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_3-C_6) алкенил и (C_3-C_6) алкинил могут быть все замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^6 , и все группы C_nH_{2n} могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом фтора и (C_1-C_4) алкил, и все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^7 ,

или R^1 и R^2 вместе с группой $N-CO$, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы $N-CO$, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца, выбранных из N , NR^{12} , O , S , SO и SO_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, при условии, что два элемента кольца из ряда O , S , SO и SO_2 не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо, образованное R^1 и R^2 и группой $N-CO$, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 ;

R^3 выбран из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси- (C_1-C_2) алкил-, OH , (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_2) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди- $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)- $CONH-$, ди- $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкилокси)карбонил-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 , H_2NSO_2- и (C_1-C_4) алкил- SO_2- ;

R^4 выбран из таких групп, как (C_1-C_4) алкил и атом фтора;

R^5 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси- (C_1-C_2) алкил-, OH , (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди- $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)- $CONH-$, ди- $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкилокси)карбонил-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 и (C_1-C_4) алкил- SO_2 ;

R^6 выбран из таких групп, как атом фтора, OH , оксогруппа, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, ди- $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)- $CONH-$, ди- $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-$

C_4)алкилокси)карбонил-, $COOH$, $CONH_2$, CN и CF_3 ;

R^7 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) алкил-, OH , (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или
5 несколькими атомами фтора, (C_1-C_2) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)- $CONH-$, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, (C_1-C_4) алкилокси)карбонил-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 , H_2NSO_2- и (C_1-C_4) алкил- SO_2- ;

R^8 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил- $C_nH_{2n}-$, фенил- $C_nH_{2n}-$, гетероарил- $C_nH_{2n}-$, (C_1-C_4) алкилокси- (C_1-C_2) -алкил-, OH , оксогруппа, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или
15 несколькими атомами фтора, (C_1-C_2) алкилендиоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминогруппа, $((C_1-C_4)$ алкил)- $CONH-$, ди $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, $((C_1-C_4)$ алкил)аминокарбонил-, (C_1-C_4) алкилокси)карбонил-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 , H_2NSO_2- и (C_1-C_4) алкил- SO_2- ,
20 причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппа;

R^{11} выбран из таких групп, как атом водорода, (C_1-C_4) алкил и $((C_1-C_4)$ алкил)- $CO-$;

R^{12} выбран из таких групп, как атом водорода, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил- $C_nH_{2n}-$, фенил- $C_nH_{2n}-$, гетероарил- $C_nH_{2n}-$, $((C_1-C_4)$ алкил)- $CO-$, (C_3-C_7) циклоалкил- $C_nH_{2n}-CO-$, фенил- $C_nH_{2n}-CO$, гетероарил- $C_nH_{2n}-CO-$, $((C_1-C_4)$ алкил)- $O-CO-$ и фенил- $C_nH_{2n}-O-CO-$, причем все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть
30 замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппа;

R^{13} выбран из таких групп, как атом водорода, (C_1-C_4) алкил и фенил- $C_nH_{2n}-$,
35 причем фенильная группа может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппа, причем все группы R^{13} не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

40 гетероарилом является 5-членная или 6-членная моноциклическая ароматическая группа, которая содержит одни, два или три одинаковых или различных элемента гетерокольца, выбранных из N , NR^{13} , O и S ;

n равно 0, 1 или 2, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть
45 одинаковыми или различными;

в любой их стереоизомерной форме или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или их физиологически приемлемым солям;

за исключением соединений, входящих в данное определение, но которые уже описаны, такие как 2-(2-ацетиламиноэтиламино)-3-циано-5-(пиридин-4-ил)пиридин, 2-
50 (2-пропиониламиноэтиламино)-3-циано-5-(пиридин-4-ил)пиридин и 3-циано-2-(2-никотиноиламиноэтиламино)-5-(пиридин-4-ил)пиридин.

Другой такой вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы Ia, в которой одновременно

А выбран из таких групп, как $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ где Y выбран из O и NH и при этом Y присоединен к группе Het;

Het выбран из таких групп, как пиридиндиил, тиазолдиил, оксазолдиил, имидазолдиил и тиофендиил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 , и при этом один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы содержит группу, выбранную из атома водорода и (C_1-C_4) алкила;

X отсутствует, а фенильная группа, представляющая группу R^3 , конденсирована с группой Het;

R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-7-членный моноциклический, насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, который помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из NR^{12} , O и S, причем кольцо, образованное R^1 и R^2 и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 ;

R^3 представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) -алкил-, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одной или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди (C_1-C_4) алкил)аминогруппа, CONH_2 , CN, CF_3 и (C_1-C_4) алкил- SO_2 -;

R^5 выбран из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, (C_1-C_4) алкилокси (C_1-C_2) алкил-, OH, (C_1-C_4) алкилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкилмеркаптогруппа, NH_2 , (C_1-C_4) алкиламиногруппа, ди (C_1-C_4) алкил)аминогруппа, (C_1-C_4) алкил)- $\text{CONH}-$, CONH_2 , CN, CF_3 и (C_1-C_4) алкил- SO_2 -;

R^8 выбран из таких групп, как (C_1-C_4) алкил и оксогруппа;

R^{12} выбран из H и (C_1-C_4) алкила-;

в любых их стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или их физиологически приемлемым солям.

Помимо применения соединений формулы Ia, определенных выше, в которых отсутствует группа X, для производства лекарственного средства для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO и для лечения болезней, при которых желательно такое стимулирование или увеличение уровня NO, например сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца или сердечная недостаточность, или любой другой болезни, упомянутой выше или ниже по тексту, предметом настоящего изобретения также являются новые соединения формулы Ia, определенной выше, в которой отсутствует группа X, сами по себе, т.е. новые соединения как таковые.

Как в любом варианте осуществления изобретения, в предыдущих вариантах осуществления изобретения, которые содержат пояснительные определения соединений согласно изобретению, одна, несколько или все группы могут иметь любое из своих предпочтительных определений, указанных выше, или любое одно или несколько из указанных значений, которые охватываются их определениями и указаны выше.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к любому из

индивидуальных соединений формул I и Ia, которые конкретно раскрыты в настоящем документе, включая соединения всех примеров, описанных ниже, в форме соответствующих свободных соединений, а также в форме их физиологически приемлемых солей вообще и, если в настоящем документе раскрыта конкретная соль, в форме данной конкретной соли, а также всем таутомерным формам свободных соединений и их солей, если таутомерные формы существуют. То есть настоящее изобретение охватывает физиологически приемлемые соли вообще любого индивидуального соединения, конкретно раскрытого в настоящем документе, независимо от того, конкретно ли раскрыто соединение в виде свободного соединения или в виде конкретной соли. Например, касательно соединения 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиридин-2-она, которое конкретно раскрыто как свободное соединение, предметами настоящего изобретения являются 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он и 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он или его физиологически приемлемая соль. Касательно соединения 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-она, которое конкретно раскрыто как его соль трифторуксусной кислоты, предметами настоящего изобретения являются 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он, 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он или его физиологически приемлемая соль и соль трифторуксусной кислоты 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-она. Таким образом, предметом настоящего изобретения является соединение, выбранное из всех индивидуальных соединений, которые конкретно раскрыты в настоящем документе, независимо от того, раскрыты ли они как свободные соединения или как конкретные соли, включающие следующие соединения:

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиридин-2-он,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он,
 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2,6-дион,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азепан-2-он,
 4-(3-(6-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2,5-дион,
 3-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2,5-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азетидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азепан-2-он,
 4-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-4H-[1,4]тиазин-3-он,
 3-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2,6-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азетидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиридин-2-он,
 4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-4H-[1,4]тиазин-3-он,

1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиперидин-2-он,
 1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)азетидин-2-он,
 1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 3-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2,4-дион,
 5 3-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)имидазолидин-2,4-дион,
 1-(2-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он,
 1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиррол-2,5-дион,
 10 1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)-1H-пиридин-2-он,
 1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2-он,
 3-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)имидазолидин-2,4-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-5,5-иметилимидазолидин-2,4-дион,
 15 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)оксазолидин-2-он,
 1-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(6-фторпиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-метилтиофен-2-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 20 1-(2-(6-(3,4,5-трифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 25 1-(2-(6-(пиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 30 1-(2-(6-(4-цианфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-цианфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(нафталин-2-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(нафталин-1-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 35 1-(2-(6-(3-ацетиламинофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,5-дихлорфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 40 1-(2-(6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-этоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2-фторпиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 45 1-(2-(6-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-диметиламинофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-хлорпиридин-4-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(5-цианотиофен-2-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 50 1-(2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-фторпиридин-4-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,

1-(2-(6-(пиримидин-5-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилкарбамоил)масляная кислота,
 2-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)изоиндол-1,3-дион,
 1-(2-(5-(1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)пиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он,
 N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)ацетамид,
 2-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)изоиндол-1,3-дион,
 4-хлор-N-(2-(4-(4-трифторфенил)тиазол-2-иламино)этил)бензамид,
 (2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)амид 4-аминофуразан-3-карбоновой

кислоты,

N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)изоникотинамид,

N-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)ацетамид,

N-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)бензамид,

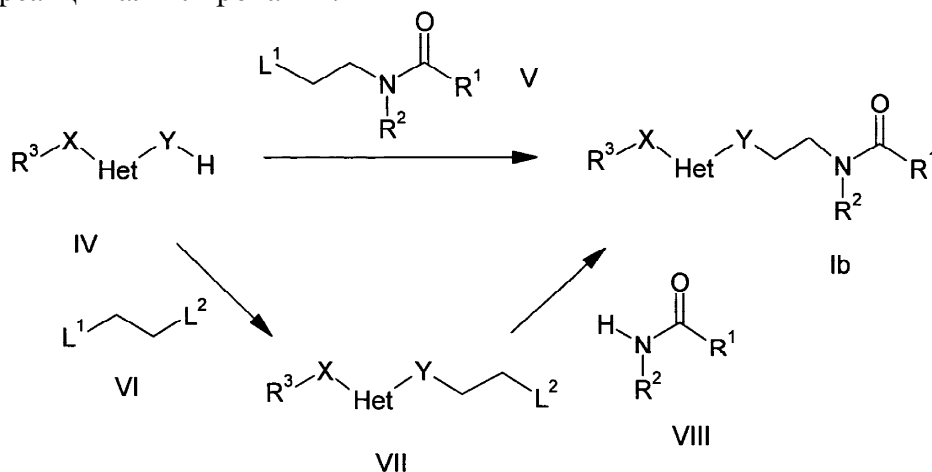
(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)амид циклопропанкарбоновой кислоты,

1-(2-(6-(хинолин-8-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,

1-(2-(6-(4-метилсульфониламинофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, и

1-(2-(6-(3-метилсульфониламинофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 или их физиологически приемлемые соли.

Другим предметом настоящего изобретения являются способы получения соединений формул I и Ia или их солей. Существует несколько путей получения соединений объединением вместе подходящих структурных блоков. Согласно одному из способов, с помощью которых могут быть синтезированы соединения формул I и Ia, в которых группа A означает $-Y-CH_2-CH_2-$, т.е. соединения формулы Ib, в которой группы Het, X, Y, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, что и в соединениях формул I и Ia, соединение формулы IV и соединение формулы V присоединяют в стандартной реакции алкилирования:



В соединениях формул IV и V группы Het, X, Y, R^1 , R^2 и R^3 имеют те же определения, что и в соединениях формул I и Ia, и помимо этого могут содержаться любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые позднее превращаются в желательные группы. Соединения формул IV и V также могут быть применены в форме солей. Группа L^1 в соединениях формулы V представляет собой отщепляемую группу, которая замещается по нуклеофильному механизму аминогруппой, гидроксильной группой или меркаптогруппой, представляющей группу $-Y-H$ в соединениях формулы IV. Примерами подходящих отщепляемых групп L^1 являются атомы галогенов, в частности хлора и брома, и арилсульфонилокси группы и алкилсульфонилокси группы, такие как

бензолсульфонилоксигруппа, толуолсульфонилоксигруппа, нитробензолсульфонилоксигруппа, метансульфонилоксигруппа и трифторметансульфонилоксигруппа. Когда применяют соединения формулы V, содержащие такие отщепляемые группы L¹, для связывания выделенной кислоты формулы L¹-H и/или усиления нуклеофильности соединения формулы IV в реакции алкилирования, то часто оказывается преимущественным применение подходящего основания, такого как амин, например третичный амин, такой как триэтиламин, этилдиизопропиламин, пиридин, соль амида, например амид натрия или диизопропиламид лития, металлорганическое соединение, например литийорганическое соединение, такое как н-бутиллитий, гидрид щелочного металла или щелочноземельного металла, например гидрид лития, гидрид натрия или гидрид кальция, гидроксид щелочного металла или щелочноземельного металла или гидроксид четвертичного аммония, например гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид бензилтриметиламмония, алкоксид щелочного металла или щелочноземельного металла, например метоксид натрия, этоксид натрия, метоксид калия, этоксид калия, трет-бутоксид калия, или другое щелочное соединение щелочного металла или щелочноземельного металла, например карбонат, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат, такой как гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, или другая щелочная соль, или смесь двух или нескольких оснований. Основание может быть применено перед проведением реакции алкилирования для того, чтобы превратить соединение формулы IV в соответствующую соль. Взаимодействие соединений формул IV и V обычно проводят в среде инертного растворителя, который может быть полярным или неполярным, и водным или неводным, такого как углеводород или хлорированный углеводород, например н-гептан, толуол, ксилол, хлорбензол, дихлорметан, простой эфир, например простой диэтиловый эфир, простой диизопропиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан (=ДМЭ), тетрагидрофуран (=ТГФ), диоксан, сложный эфир, например этилацетат, бутилацетат, амид, например, N,N-диметилформамид (=ДМФ), N-метилпирролидин-2-он (=НМП), нитрил, например ацетонитрил, спирт, например, метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол, или другой растворитель, например, вода, пиридин, диметилсульфоксид (=ДМСО), или смесь двух или нескольких растворителей, включая смесь воды и органического растворителя, который смешивается или не смешивается с водой. Взаимодействие соединений формул IV и V можно проводить в широком температурном интервале. Обычно преимущественно проводить реакцию при температурах от примерно -20°C до примерно точки кипения примененного растворителя, предпочтительно от примерно 0°C до примерно 100°C. Обычно подробные условия конкретного способа получения, включая растворитель, основание, температуру, порядок введения, молярные отношения и другие параметры, выбирают рутинным образом специалисты в данной области на основе характеристик исходных соединений и целевого соединения.

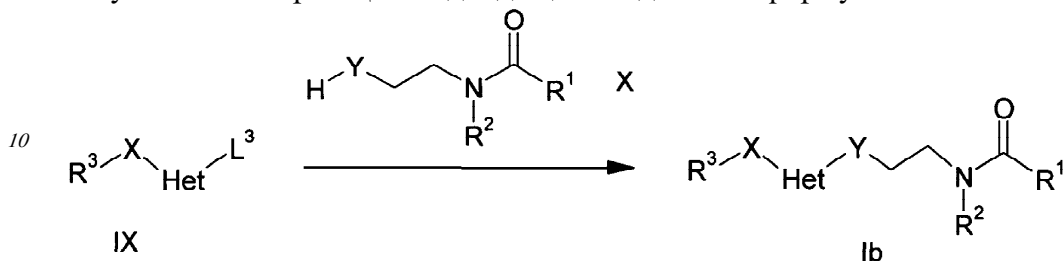
Помимо атомов галогенов и сульфоноксигруппы отщепляемая группа L¹ также может означать гидроксильную группу, например присоединение соединений формул IV и V может быть осуществлено в условиях реакции Мицунобу. В такой реакции гидроксильное соединение активируется в результате взаимодействия со сложным эфиром азодикарбоновой кислоты, таким как диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД) или диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), и фосфаном, таким как трифенилфосфан или трибутилфосфан, и становится склонным к нуклеофильному замещению. Реакцию обычно можно проводить в мягких условиях в среде

неполярного растворителя, такого как простой эфир, например тетрагидрофуран или диоксан, при температурах от примерно 0°C до примерно комнатной температуры. Детали реакции Мицунобу представлены, например, в публикации Mitsunobu, Synthesis (1981) 1.

5 Вместо осуществления взаимодействия соединения формулы IV с соединением формулы V и одновременного введения таким образом группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и группы $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{CO}-\text{R}^1$ данные две группы могут быть введены ступенчато, сначала взаимодействием соединения формулы IV с соединением формулы VI, а затем
10 взаимодействием полученного соединения формулы VII, или соединения, образованного соединением формулы VII, с соединением формулы VIII. В соединениях формул IV, VI, VII и VIII группы Het, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 и L^1 определены так же, как и в соединениях формул I и Ia, а в соединениях формулы V, кроме того, могут находиться
15 любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые затем превращаются в желательные группы. Соединения формул IV, VI и VII также могут быть применены в форме солей. Группа L^2 в соединениях формул VI и VII может быть нуклеофильно замещаемой отщепляемой группой, такой как группа L^1 , и определяется как группа L^1 в соединении формулы V, и является
20 одинаковой или отличной от L^1 . Если L^2 является отщепляемой группой, образование желательного продукта формулы VII в реакции соединений формул IV и VI может быть обеспечено за счет применения подходящих условий реакции, например применения избытка соединения формулы VI или применения соединения формулы VI,
25 которое содержит две отщепляемые группы L^1 и L^2 с различной реакционной способностью. Группа L^2 в соединении формулы VI, не будучи отщепляемой группой, также может находиться в защищенной форме отщепляемой группы или предшественника отщепляемой группы, который превращается в отщепляемую
30 группу в соединении формулы VII. Например, группа L^2 в соединении формулы VI может представлять собой гидроксильную группу или группа L^2 в соединении формулы VI может быть простой или сложной этерифицированной гидроксильной группой, которая в соединении формулы VII превращается в гидроксильную группу, а гидроксильная группа, представляющая группу L^2 в полученном соединении
35 формулы VII, может быть конвертирована в атом галогена или сульфонилогруппу, например атом брома, обработкой бромидом водорода или трибромидом фосфора, или метансульфонилогруппу обработкой метансульфонилхлоридом. Данные конверсии могут быть осуществлены в стандартных условиях, известных
40 специалистам в данной области. Другим примером данного соединения формулы VI является 2-галогензамещенный сложный эфир уксусной кислоты, например сложный (C_1-C_4) алкиловый эфир 2-бромуксусной кислоты. После алкилирования соединения формулы IV данным сложным эфиром образуется соединение формулы VII, в котором остаток $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{L}^2$ замещен $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкильным
45 остатком, сложноэфирная группа может быть восстановлена до гидроксильной группы, например, комплексным гидридным восстанавливающим агентом, таким как боргидрид лития, с получением соединения формулы VII, в котором L^2 означает гидроксил, которое затем может быть превращено, например, в соединение
50 формулы VII, в котором L^2 означает метансульфонилогруппу. Все приведенные выше объяснения, касающиеся реакции соединений формул IV и V, например, в отношении оснований, которые могут быть добавлены, применимы соответственно к

реакциям соединений формул IV и VI и реакции соединений формул VII и VIII.

Вместо введения группы Y с помощью того же исходного соединения, которое вводит остаток R³-X-Het-, группа Y также может быть введена с помощью исходного соединения, которое вводит остаток -N(R²)-CO-R¹, и соединения формулы Ib,
 5 полученного по реакции подходящих соединений формул IX и X:



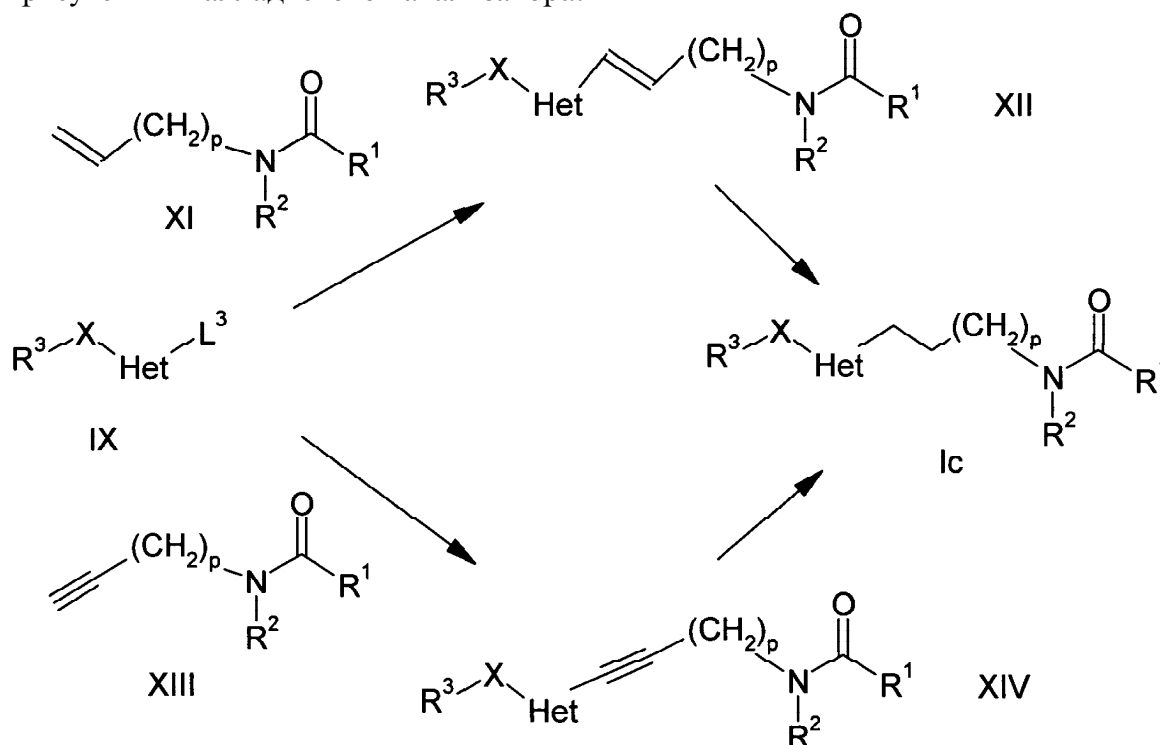
15 В соединениях формул IX и X группы Het, X, Y, R¹, R² и R³ определены так же, как и в соединениях формул I и Ia, и, кроме того, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые затем превращаются в желательные группы. Группа L³ в соединениях
 20 формулы IX представляет собой отщепляемую группу, которая может быть замещена группой Y в реакции нуклеофильного ароматического замещения. Примерами отщепляемых групп L³ в соединении формулы IX, которые могут претерпевать такую реакцию, являются атомы галогенов, например хлора, брома или йода, и сульфонилоксигруппы, такие как трифторметансульфилоксигруппа. Соединения
 25 формул IX и X также могут быть применены в форме солей. Все представленные выше объяснения по реакции соединений формул IV и V, например, в отношении оснований, которые могут быть добавлены, применимы к реакции соединений формул IX и X соответственно.

30 Исходные соединения формул IV, V, VI, VIII, IX и X, а также другие исходные соединения для получения соединений настоящего изобретения, рассмотренные в настоящем документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены согласно или аналогично методам, которые описаны в литературе и известны
 35 специалистам в данной области. Соединения формул IV и IX, например, в которых группа X представляет собой O, S, NH или N((C₁-C₄)алкил), могут быть получены по реакции нуклеофильного ароматического замещения аналогично реакции соединений формул IX и X, из соответствующего соединения формулы R³-X-N и подходящего гетероароматического соединения, содержащего отщепляемую группу. Соединения
 40 формул IV и IX, в которых группа X означает CH₂, могут быть получены по реакции металлсодержащего гетероароматического соединения, содержащего группу Het, с алкилирующим агентом, который вводит остаток R³-CH₂-, или восстановлением соединения, которое содержит остаток R³-CO-Het- или R³-CH(OH)-Het-, который, в свою очередь, может быть получен реакцией ацилирования или реакцией альдегида с
 45 металлосодержащим гетероароматическим соединением. Соединения формул IV и IX, в которых группа X представляет собой одинарную связь, могут быть получены реакцией сочетания Сузуки, катализированной переходным металлом, из галогензамещенного гетероароматического соединения, включающего группу Het, и
 50 производного бороновой кислоты. Соединения формул V и X могут быть получены ацилированием аминов формул L¹-CH₂-CH₂-N(R²)-H и H-Y-CH₂-CH₂-N(R²)-H или алкилированием амидов формулы VIII и необязательно модификацией группы желательным образом, например, превращением гидроксильной группы,

представленной группой Н-У-, в атом галогена или сульфонилксигруппу, представляющую группу L¹, такой как атом брома, обработкой бромидом водорода или трибромидом фосфора или метансульфонилксигруппу обработкой метансульфонилхлоридом в стандартных условиях (см., например, получение сложного 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилового эфира метансульфоновой кислоты из метансульфонилхлорида и 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2,5-диона, описанное в заявке WO 2004/089903). Соединения формулы VIII могут быть получены ацилированием аминов формулы R²-NH₂ или в том случае, когда R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая содержит их, образуют кольцо, из подходящих бифункциональных исходных соединений, таких как аминзамещенные карбоновые кислоты, циклизацией или из дикарбоновых кислот конверсией их, например, в амиды.

Соединения формул I и Ia, в которых группа А означает

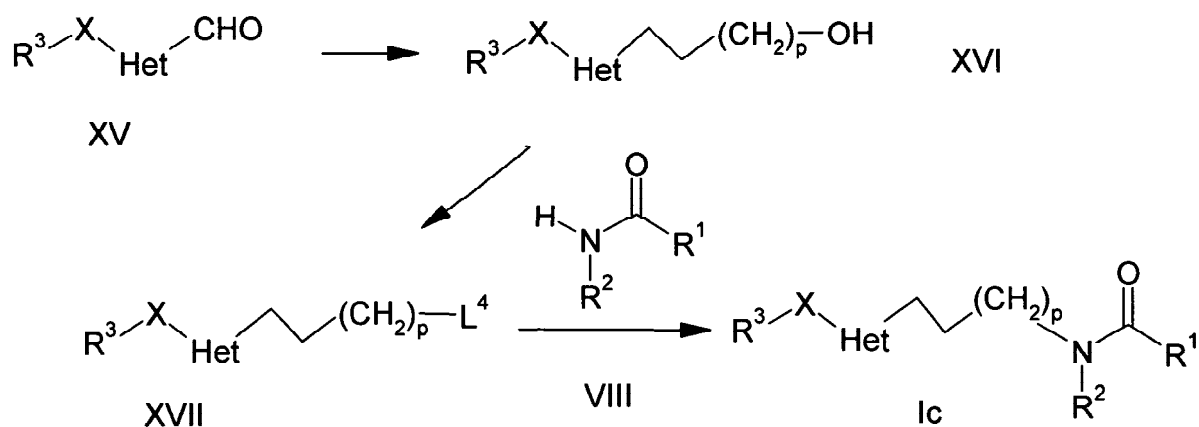
-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-, т.е. соединения формулы Ic, в которых число р равно 0 или 1, а все остальные группы определены, как в соединениях формул I и Ia, могут быть получены по реакции соединения формулы IX с амидом формул XI или XIII, который включает концевой алкенильный или алкинильный остаток соответственно в ненасыщенном заместителе у атома азота, с образованием промежуточного соединения формулы XII или XIV, которое затем может быть превращено в соединение формулы Ic каталитическим гидрированием, например, в присутствии палладиевого катализатора:



В соединениях формул IX и XI - XIV группы Het, X, R¹, R² и R³ определены, как и в соединениях формул I и Ia, и, кроме того, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые позднее конвертируют в желательные группы. Число р в соединениях формул XI - XIV равно 0 или 1. Как и группы -CH₂-CH₂-CH₂- и -CH₂-CH₂-, представляющие группу А в соединениях формул I и Ia, алкенильные и алкинильные группы в соединениях формул XI - XIV необязательно могут быть замещены подходящими заместителями, например алкильными заместителями. Группа L³ в соединениях формулы IX представляет собой отщепляемую группу, такую как атом

галогена, например атом хлора, брома или йода, или сульфоноксигруппу, например трифторметансульфоноксигруппу, как пояснено выше. Взаимодействие соединения формулы IX с соединением формулы XI или XIII осуществляют в условиях хорошо известной реакции Хека и реакции Соногашира соответственно в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор, и в случае реакции Соногашира (Sonogashira), медного сокатализатора, такого как йодид меди (см. de Meijere et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 33 (1994) 2379).

Другой способ получения соединений формул I и Ia, в котором группа A означает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, т.е. соединений формулы Ic, в которой число p равно 0 или 1, а другие группы определены, как в соединениях формул I и Ia, начинается с гетероароматических альдегидов формулы XV, в которой углеродная цепочка может быть удлинена с образованием гидроксиалкильных соединений формулы XVI, которые после превращения гидроксильной группы в отщепляемую группу с образованием соединения формулы XVII могут быть применены для алкилирования соединений формулы VIII с получением соединений формулы Ic:

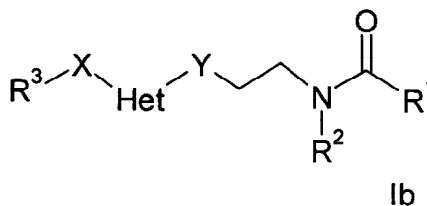


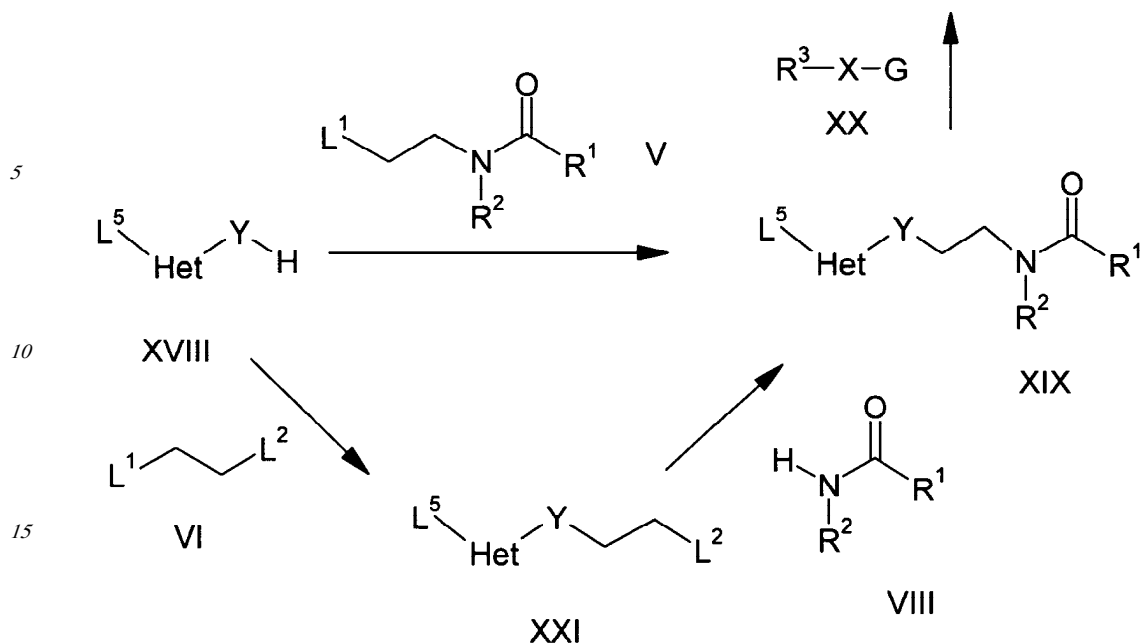
В соединениях формул VIII и XV - XVII группы Het, X, R¹, R² и R³ определены, как и в соединениях формул I и Ia, и, помимо этого, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые позднее превращают в желательные группы. Число p в соединениях формул XVI и XVII равно 0 или 1. Как группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, представляющие группу A в соединениях формул I и Ia, углеродные цепочки в соединениях формул XV-XVII необязательно могут быть замещены подходящими заместителями, например алкильными заместителями. В случае, когда атом углерода, соседний с группой Het, содержит алкильную группу, исходным соединением формулы XV также может быть кетон вместо альдегида. Группа L⁴ в соединениях формулы XVII представляет собой нуклеофильно замещаемую отщепляемую группу. Аналогично тому, как объяснено выше в отношении отщепляемой группы L¹, примерами подходящих отщепляемых групп L⁴ являются атомы галогенов, в частности хлора и брома, и арилсульфоноксигруппы и алкилсульфоноксигруппы, такие как бензолсульфоноксигруппа, толуолсульфоноксигруппа, нитробензолсульфоноксигруппа, метансульфоноксигруппа и трифторметансульфоноксигруппа.

Для удлинения углеродной цепочки на два атома углерода соединение формулы XV может быть подвергнуто конденсации в условиях реакции Knoevenagel с производным малоновой кислоты или в условиях реакции Виттига-Хорнера, например с ди((C₁-C₄)алкил)((C₁-C₄)алкилокси)карбонилметилфосфонатом. В промежуточном

гетероароматическом производном коричной кислоты формулы $R^3-X-Het-CH=CH-COOR^{30}$, в которой R^{30} может представлять собой (C_1-C_4)алкил или атом водорода, остаток $-CH=CH-$ может быть превращен в остаток $-CH_2-CH_2-$ каталитическим гидрированием, например, в присутствии палладиевого катализатора, а остаток $COOR^{30}$ может быть восстановлен до остатка $-CH_2-OH$, например, восстановлением боргидридным комплексом или гидридом алюминия, таким как боргидрид лития, с получением соединения формулы XVI, в котором p равно 1. Для удлинения углеродной цепочки на один атом углерода соединение формулы XV может быть конденсировано в условиях реакции Виттига, например, с метоксиметилтрифенилфосфониевой солью, а в промежуточном соединении формулы $R^3-X-Het-CH=CH-OCH_3$ остаток простого винилового эфира $-CH=CH-OCH_3$ может быть гидролизован в кислой среде с образованием альдегидного остатка $-CH_2-CHO$, который может быть восстановлен до остатка $-CH_2-CH_2-OH$ с помощью боргидридного комплекса или подвергнут каталитическому гидрированию с получением соединения формулы XVI, в котором p равно 0. Аналогично тому, как описано выше относительно соединений формул V и VII, конверсия гидроксилалкилсоединения формулы XVI в соединение формулы XVII может быть осуществлена с помощью агента галогенирования, такого как тионилхлорид, трибромид фосфора или бромид водорода, в том случае, когда L^4 означает атом галогена, или сульфонилхлорид или ангидрид сульфоновой кислоты, такой как метансульфонилхлорид или трифторметансульфониловый ангидрид, например, в том случае, когда L^4 представляет собой сульфоноксигруппу. Все представленные выше пояснения к реакции соединений формул IV и V, например в отношении оснований, которые могут быть добавлены, применимы соответственно к реакции соединений формул XVII and VIII. Соединения формул XVII и VIII также могут быть применены в форме их солей.

При получении целевого соединения формулы I или Ia вместо начала синтеза с соединения, которое уже содержит все группы R^3 , X и Het, такое как соединение формулы IV или IX, или XVI, синтез также можно начинать с соединения, которое содержит, например, только группу Het или группы X и Het, и вводить группу R^3 или остаток R^3-X- на поздней стадии или на последней стадии последовательности реакций после получения остатка $-X-Het-A-N(R^2)-CO-R^1$ или остатка $-Het-A-N(R^2)-CO-R^1$. Таким образом, например, при получении соединения формулы Ib, которое определено, как указано выше, вместо осуществления взаимодействия соединения формулы IV с соединением формулы V, также можно осуществить взаимодействие соединения формулы XVIII с соединением формулы V и взаимодействие образующегося промежуточного соединения формулы XIX с соединением формулы XX, которое вводит остаток R^3-X- :



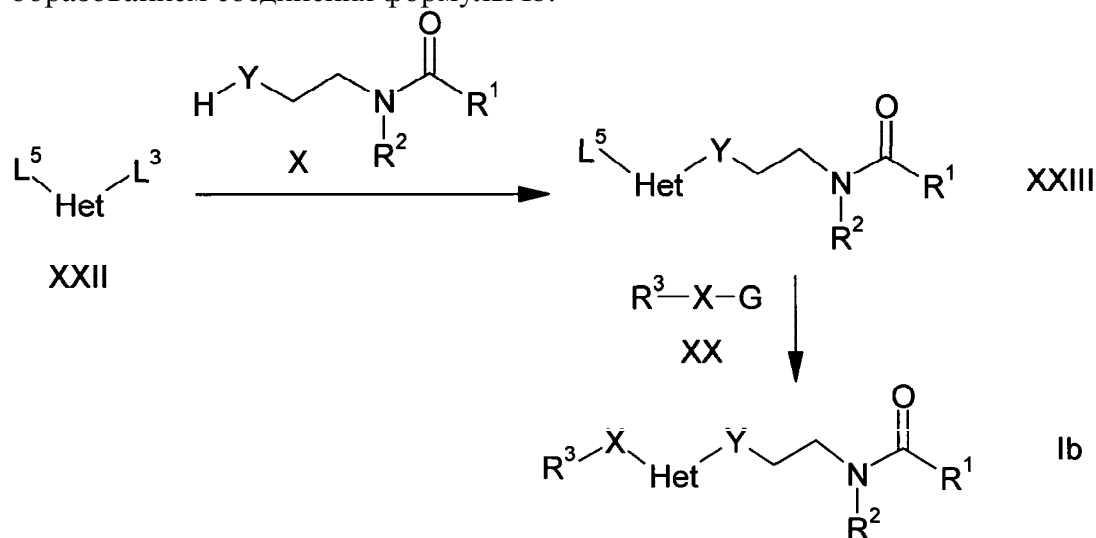


В соединениях формул V, XVIII, XIX и XX группы Het, X, Y, R¹, R² и R³ определены, как и в соединениях формул I и Ia, и, кроме того, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые позднее превращают в желательные группы. Соединения также могут быть применены в форме их солей. Отщепляемая группа L¹ в соединениях формулы V определена, как указано выше. Аналогично тому, как пояснено выше относительно соединений формул IV и V, реакцию соединений формул XVIII и V предпочтительно проводят в присутствии основания. Все представленные выше пояснения к реакции соединений формул IV и V соответственно применимы в реакции соединений формул XVIII и V. Группа L⁵ в соединениях формул XVIII и XIX представляет собой отщепляемую группу, которая может быть замещена группой R³-X- в реакции нуклеофильного ароматического замещения или реакции другого типа, когда ее осуществляют при взаимодействии соединений формул XIX и XX. Примерами подходящих отщепляемых групп L⁵ в соединениях формул XVIII и XIX являются атомы галогена, в частности хлора, брома и йода, и сульфоноксигруппы, такие как трифторметансульфоноксигруппа. Группа G в соединениях формулы XX может представлять собой атом водорода в том случае, когда группа X представляет собой O, S, NH или N((C₁-C₄)алкил). В данном случае может быть проведена реакция нуклеофильного ароматического замещения между соединениями формул XIX и XX, как указано выше в отношении реакции соединений IX и X. В том случае, когда группа X представляет собой одинарную связь, и группа G таким образом присоединена прямо к группе R³ одинарной связью, группа G может представлять собой производное бороновой кислоты, например группу бороновой кислоты, и соединение формулы XX таким образом представляет собой соединение формулы R³-B(OH)₂, в котором R³ определен, как и в соединениях формулы I и Ia, и, помимо этого, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп. Реакция производного бороновой кислоты с соединением формулы XIX с образованием соединения формулы Ib, в которой X означает одинарную связь, может быть проведена в условиях хорошо известной реакции сочетания Сузуки или реакции сочетания Сузуки-Мияура, в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор,

например ацетат палладия или тетраakis(трифенилфосфан)палладий, в водном или неводном растворителе. Детали данных реакций сочетания производных бороновой кислоты, которые также могут быть преимущественно применены в других способах получения соединений настоящего изобретения, и их промежуточных соединений рассмотрены, например, Kotha et al., Tetrahedron 58 (2002) 9633, Miyaura, Topics in Current Chemistry 219 (2002) 11, or Walker et al., Angew. Chem. Int. Ed. 43 (2004) 1871.

Аналогично тому, как описано выше, вместо осуществления взаимодействия соединений формул IV и VI и взаимодействия образующегося соединения формулы VII с соединением формулы VIII соединения формулы Ib также могут быть получены взаимодействием соединений формулы XVIII и VI, взаимодействием образующегося соединения формулы XXI с соединением формулы VIII с получением соединения формулы XIX, и окончательно введением группы R³-X- в последнее соединение по реакции его с соединением формулы XX. Группы Het, Y и L² в соединениях формулы XXI определены, как и в соединениях формул VII, группа L⁵ в соединениях формулы XXI определена, как группа L⁵ в соединениях формул XVIII и XIX. Что касается других соединений, вовлеченных в данный способ, включающих примеры соединений формулы VI, такие как сложные эфиры 2-бромуксусной кислоты, и подходящих условий реакции, представленные выше пояснения применимы соответственно и к ним.

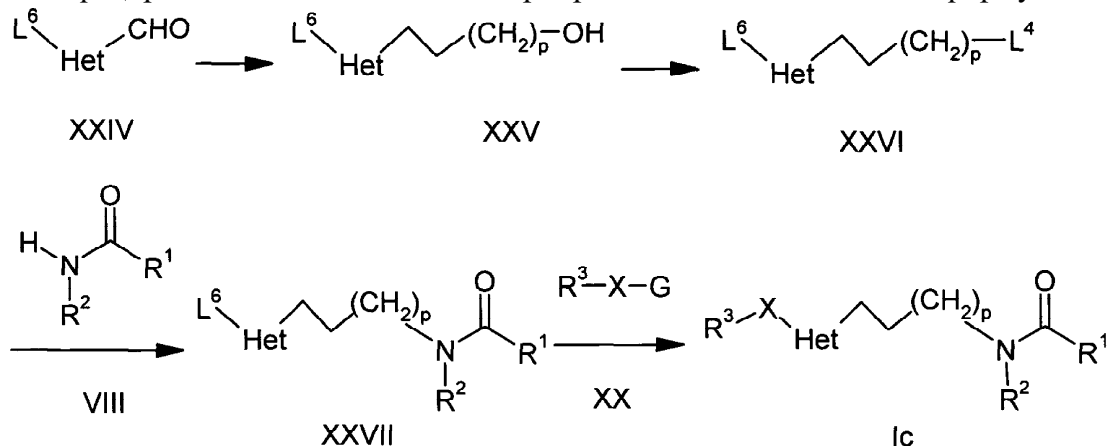
Точно так же вместо взаимодействия соединений формул IX и X соединения формул XXII и X могут взаимодействовать с образованием соединения формулы XXIII, которое затем взаимодействует с соединением формулы XX с образованием соединения формулы Ib:



Группа L⁵ в соединениях формул XXII и XXIII может быть нуклеофильно замещаемой отщепляемой группой, подобной группе L³ и определенной как группа L³, т.е. может представлять собой атом галогена, например хлора, брома или фтора, или может представлять собой сульфиноксигруппу, такую как, например, трифторметансульфиноксигруппа, и быть одинаковой или отличной от группы L³. Если L⁵ представляет собой отщепляемую группу, то образование желательного продукта формулы XXIII в реакции соединений формул XXII и X может быть достигнуто при применении подходящих условий реакции или при применении соединения формулы XXII, которое содержит две отщепляемые группы L³ и L⁵ с различной реакционной способностью, или при применении преимущества от

различной реакционной способности отщепляемых групп, которые находятся в различных положениях группы Het, в том случае когда L^3 и L^5 являются одинаковыми группами. Последняя ситуация применима к соединению формулы XXII, такому как, например, 2,5-дибромпиридин, в котором атом брома в положении 2 является более реакционноспособным, чем атом брома в положении 5, и которое будет образовывать соединение формулы XXIII, содержащее 5-бромпиридин-2-ильный остаток, в котором атом брома в положении 5 может быть затем замещен группой R^3-X - (см. Tilley et al., J. Org. Chem. 53 (1988) 386). Группа L^5 в соединении формулы XXII вместо того чтобы быть отщепляемой группой, также может находиться в защищенной форме отщепляемой группы или в виде предшественника отщепляемой группы, который превращается в отщепляемую группу в соединении формулы XXIII. Что касается других групп соединений формул XXII и XXIII и других соединений, участвующих в данном процессе, а также подходящих условий реакции, формулировки для рассмотренных выше процессов применимы соответственно и в данном случае. Соединения также могут быть применены в форме их солей.

Как и при получении соединений формул I и Ia, которые содержат группу Y внутри группы A, точно также при получении соединений, в которых группа A представляет собой $-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-CH_2-$, группа R^3 или группа R^3-X - может быть введена на поздней стадии, или на последней стадии реакционной последовательности, после формирования фрагмента $-Het-A-N(R^2)-CO-R^1$ или фрагмента $-X-Het-A-N(R^2)-CO-R^1$. Соответственно вместо осуществления взаимодействия соединения формулы IX с соединением формул XI или XIII точно так же можно провести реакцию соединения формулы XXII с соединением формул XI или XIII с получением аналога соединения формул XII или XIV, в которых группа R^3-X - замещена группой L^5 , в последних соединениях двойная связь или тройная связь может быть гидрирована, а образующийся аналог соединения формулы Ic, в котором группа R^3-X - замещена группой L^5 , может провзаимодействовать с соединением формулы XX с получением соединения формулы Ic. Рассмотренное выше получение соединений формулы Ic из гетероароматических альдегидов формулы XV может быть соответствующим образом модифицировано и начинаться с гетероароматического альдегида формулы XXIV,



которое через соединения формул XXV, XXVI и XXVII может быть превращено в соединение формулы Ic. Группа L^6 в соединениях формул XXIV - XXVII представляет собой отщепляемую группу, такую как атом галогена, в частности атом хлора, брома или йода, или представляет сульфоноксигруппу, например трифторметансульфоноксигруппу, которая на последней стадии реакционной последовательности может быть замещена группой R^3-X -, вводимой соединением

формулы XX. Что касается других групп в соединениях формул XXIV-XXVII и других соединений, участвующих в данном процессе, а также что касается условий реакции и примеров реакций для удлинения углеродной цепочки, все выше представленные формулировки применимы соответствующим образом и к ним. Рассматривая

5 получение соединения формулы Ic, в котором число p равно 1, как пример, в частности, соединение формулы XXIV, в которой L^6 может представлять собой, например, атом брома, может взаимодействовать по реакции Виттига-Хорнера с ди((C₁-C₄)алкил)((C₁-C₄)алкилокси)карбонилметилфосфонатом, например, с

10 образованием промежуточного гетероароматического производного коричной кислоты формулы L^6 -Het-CH=CH-COOR³⁰, в котором R³⁰ может представлять собой (C₁-C₄)алкил, и который может быть превращен каталитическим гидрированием в промежуточное соединение формулы L^6 -Het-CH₂-CH₂-COOR³⁰, в котором R³⁰ может

15 представлять собой (C₁-C₄)алкил. В последнем соединении сложноэфирная группа может быть восстановлена до спиртовой группы, например, обработкой боргидридом лития, с образованием соединения формулы XXV, в котором число p равно 1 и которое может быть превращено в соединение формулы XXVI, в котором число p

20 равно 1, а группа L^4 представляет собой атом брома или, например, метансульфонилксигруппу, обработкой бромидом водорода или метансульфонилхлоридом соответственно. Можно осуществить взаимодействие соединения формулы XXVI с соединением формулы VIII, например, в присутствии

25 гидрида натрия, с получением соединения формулы XXVII, в котором число p равно 1 и в котором группа L^6 , например атом брома, может быть замещена группой R³-X- по реакции с соединением формулы XX, например по реакции с бороновой кислотой в присутствии палладиевого катализатора в том случае, когда группа X представляет собой

30 одиарную связь. Вместо введения группы R³-X- на последней стадии получения соединения согласно изобретению она может быть также введена в любое предшествующее промежуточное соединение в процессе синтеза. При синтезе соединений формулы Ic, в которой число p равно, например, 1, соединение формулы

35 L^6 -Het-CH₂-CH₂-COOR³⁰, в котором R³⁰ может представлять собой (C₁-C₄)алкил, может вступать в реакцию с соединением формулы XX с образованием соединения формулы R³-X-Het-CH₂-CH₂-COOR³⁰, в которой R³⁰ может представлять собой (C₁-C₄)алкил, и в котором сложноэфирная группа может быть восстановлена до

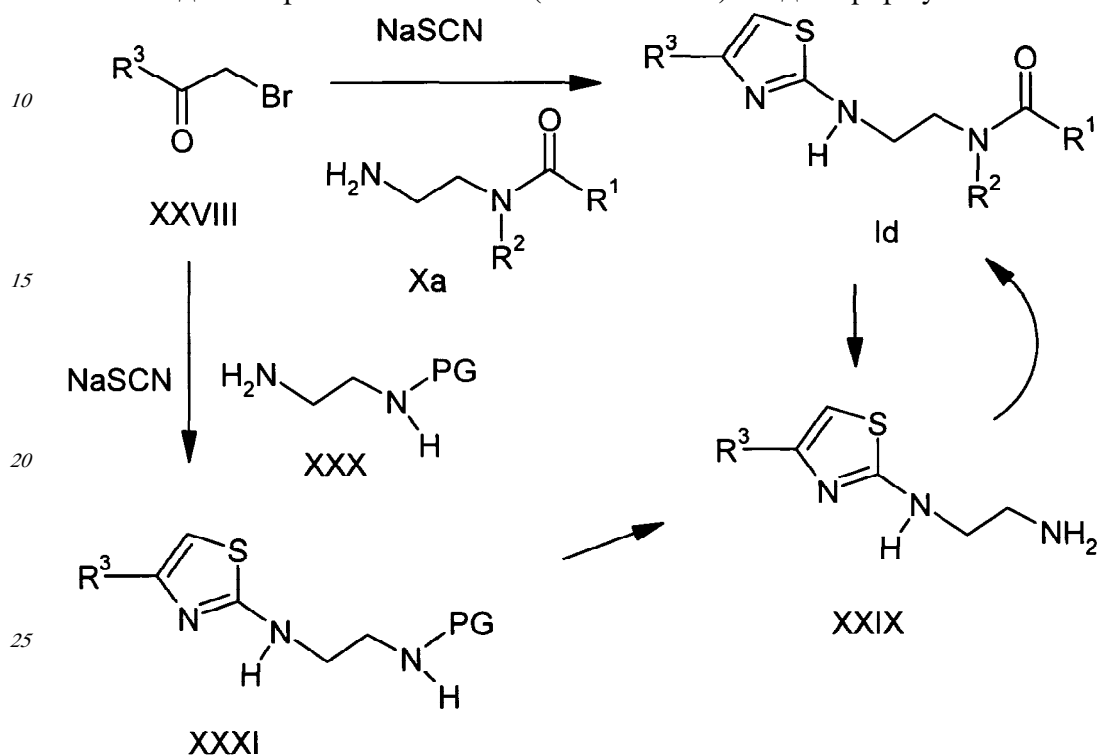
40 спиртовой группы с образованием соединения формулы R³-X-Het-CH₂-CH₂-CH₂OH, которое после конверсии гидроксильной группы в отщепляемую группу, такую как группа L^4 в соединениях формулы XXVI, может затем вступить в реакцию с соединением формулы VIII. Данные варианты стратегии синтеза, рассмотренные выше, известны специалистам в данной области и позволяют адаптировать получение

соединения формул I или Ia к особенностям конкретного случая.

45 Другие стратегии синтеза при получении соединений формул I и Ia включают формирование группы Het в реакции циклизации исходных соединений, которые могут содержать группы R³-X- и -A-N(R²)-CO-R¹ или часть данных групп, или их защищенных форм, или предшественников, которые затем модифицируются на

50 последующих стадиях реакции. Например, в соединениях формул I и Ia, в которых группа Het представляет собой тиазольное кольцо, группа X означает одиарную связь, а группа A представляет собой группу -NH-CH₂-CH₂-, т.е. соединения формулы Id, в которых группы R¹, R² и R³ определены так, как указано выше

касательно соединений формул I и Ia, могут быть получены по реакции 2-бром-1- R^3 -этанона формулы XXVIII, в которой группа CH_2 необязательно может быть замещена подходящим заместителем, например алкильным заместителем, с тиоцианатом, например тиоцианатом щелочного металла, таким как тиоцианат натрия или тиоцианат калия, с образованием 2-тиоцианато-1- R^3 -этанона, который также может быть выделен при желании и с N-(2-аминоэтил)амидом формулы Xa:



Группы R^1 - R^3 в соединениях формул Xa и XXVIII определены, как и в соединениях формул I и Ia, и, кроме того, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, которые позднее превращают в желательные группы. Реакцию соединения формулы XXVIII с тиоцианатом и соединением формулы Xa обычно проводят в среде растворителя, например спирта, такого как метанол или этанол, при повышенных температурах, например при температурах от примерно $40^\circ C$ до примерно $80^\circ C$, например, при температуре примерно $50^\circ C$. NH группа, присоединенная к тиазольному кольцу в соединениях формулы Id, и, в общем, NH группа, представляющая группу Y в соединении формул I и Ia, может быть дополнительно модифицирована, например, обработкой ацилирующим агентом, таким как хлорангидрид или ангидрид карбоновой кислоты, с образованием соединения формулы I или Ia, в котором группа Y представляет собой группу NR^{11} , а R^{11} означает ацильную группу. Соединения формул I и Ia, в которых группа Y представляет собой группу NR^{11} , а R^{11} представляет группу, отличающуюся от атома водорода и ацильной группы, могут быть получены в соответствии со способом, описанным выше, при применении аналога соединения формулы Xa, который содержит соответствующую группу $R^{11}HN$ -вместо группы H_2N .

Амидный остаток $-N(R^2)-CO-R^1$ в соединениях формулы Id, а также в соединениях формул I и Ia, определенных, как указано выше, в общем, могут быть гидролизованы в стандартных условиях с образованием аминосоединения формулы XXIX, в котором группа R^3 определена, как и в соединениях формул I и Ia, и, помимо этого, могут

присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, или в зависимости от значения группы R^2 в соединениях формулы Id, с образованием аналога соединения формулы XXIX, которое содержит группу $-NHR^2$ вместо $-NH_2$ группы, причем аминосоединения могут быть вновь превращены в другие соединения формулы Id и таким образом они являются ценными промежуточными соединениями. Данный гидролиз может быть осуществлен обработкой соединения формулы Id или подходящего соединения формул I или Ia, например соединения, в котором R^1 представляет собой метильную группу, а R^2 означает атом водорода или в более общем случае соединение формулы $R^3-X-Het-A-NH_2$, которое ацилировано по NH_2 группе и в котором R^3 , X, Het и A определены, как указано выше, разбавленной кислотой, например соляной кислотой, или гидроксидом щелочного металла, например раствором гидроксида натрия. В том случае, когда R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая содержит их, в соединении формулы Id или соединении формул I или Ia, или в более общем случае в ацилированном производном соединения формулы $R^3-X-Het-A-NH_2$, образуют 1,3-диоксоизоиндол-2-ильную группу (=фтальимидную группу), конверсию в соединение формулы Id или в соединение формулы $R^3-X-Het-A-NH_2$ удобно проводить обработкой гидразином, например, в таком растворителе, как этанол, при кипячении, т.е. аналогично хорошо известному синтезу аминов Габриэля. Соединения формулы XXIX могут быть, кроме того, получены на основе осуществления взаимодействия соединения формулы XXVIII, как указано выше, с тиоцианатом, например тиоцианатом натрия, и защищенным 1,2-диаминоэтаном формулы XXX с образованием соединения формулы XXXI, в которой группа R^3 определена, как и в соединениях формул I и Ia, и, кроме того, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, и в которых из аминогруппы удалена защита в стандартных условиях, с образованием соединения формулы XXIX. Аминозащитная группа PG может представлять собой ацильную группу или алкилоксикарбонильную группу, например трет-бутилоксикарбонильную группу (=Boc), которая может быть удалена обработкой трифторуксусной кислотой (=TFA), бензилоксикарбонильную группу, которая может быть удалена каталитическим гидрированием, или флуорен-9-илметоксикарбонильную группу, которая может быть удалена, например, обработкой пиперидином.

Превращение соединений формулы XXIX в соединения формулы Id или, в общем, соединений формулы $R^3-X-Het-A-NH_2$ в соединения формулы I и Ia можно осуществить стандартными методами. Например, для введения ацильной группы формулы R^1-CO можно осуществить взаимодействие амина с хлорангидридом карбоновой кислоты формулы $R^1-CO-Cl$, ангидридом формулы $(R^1-CO)_2O$ или карбоновой кислотой формулы R^1-COOH с помощью активирующего реагента или реагента сочетания, которые обычно применяют при получении амидов. Подходящие данные реагенты включают такие карбодиимиды, как N,N'-дициклогексилкарбодиимид (=DCC) или диизопропилкарбодиимид (=DIC), тетрафторборат O-((циано(этоксикарбонил)метил)амино)-1,1,3,3-тетраметилурония (=TOTU), гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (=HATU), ангидрид пропанфосфониевой кислоты (PPA), N,N'-карбонилдиимидазол (CDI) и сложные алкиловые эфиры хлормуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат или изобутилхлорформиант. Ацилирование обычно осуществляют в среде такого

растворителя, как например, толуол, дихлорметан, ТГФ, диоксан, ДМФ, НМФ, в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин, этилдиизопропиламин, карбонат натрия, при температуре от примерно 0°C до примерно 80°C, например, при комнатной температуре. Группа NH₂ в соединениях формулы XXIX или, в общем, в соединениях формулы R³-X-Net-A-NH₂, также может быть введена в кольцо, которое может быть образовано в соединениях формул I и Ia радикалами R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, например, реакцией с ω-галогензамещенным производным алканкарбоновой кислоты, таким как производное 4-хлормасляной кислоты, с образованием 2-оксопирролидин-1-ильной ядерной структуры, или производным 5-хлорпентановой кислоты с образованием 2-оксопиперидин-1-ильной ядерной системы, или с производным α,ω-дикарбоновой кислоты, таким как ангидрид янтарной кислоты или ангидрид фталевой кислоты, с образованием 2,5-диоксопирролидин-1-ильной ядерной системы или 1,3-диоксоизоиндол-2-ильной ядерной системы, соответственно.

Другие соединения формул I и Ia могут быть получены из подходящих соединений, полученных согласно описанным выше способам, путем введения функциональных групп или модификацией содержащихся функциональных групп согласно стандартным методам, например сложной этерификацией, амидированием, гидролизом, простой этерификацией, алкилированием, ацилированием, сульфонилированием, восстановлением, окислением, конверсией в соли и другими методами.

Все реакции, примененные в рассмотренных выше синтезах соединений формул I и Ia, как таковые хорошо известны специалистам в данной области и могут быть осуществлены в стандартных условиях в соответствии с или аналогично методам, описанным в литературе, например в Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, or Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Как уже указано выше, в зависимости от обстоятельств конкретного случая, чтобы избежать нежелательного хода протекания реакции или протекания побочных реакций в процессе синтеза соединения, обычно может оказаться необходимым или предпочтительным временно блокировать функциональные группы введением защитных групп и удалить их на более поздней стадии синтеза, или вводить функциональные группы в форме предшественников групп, которые позднее конвертируют в желательные функциональные группы. В качестве дополнительного примера защитных групп, помимо упомянутых выше аминокзащитных групп, можно упомянуть сложноэфирные защитные группы на основе групп карбоновых кислот, такие как сложные трет-бутиловые эфиры, из которых можно удалить защиту обработкой трифторуксусной кислотой, или сложные бензиловые эфиры, из которых может быть удалена защита путем каталитического гидрирования. В качестве примера предшественника группы можно назвать нитрогруппу, которая может быть превращена в аминокгруппу путем восстановления, например, каталитическим гидрированием. Данные стратегии синтеза, защитных групп и предшественников групп, которые подходят для конкретного случая, известны специалистам в данной области. При желании полученные соединения формул I и Ia, а также любые промежуточные соединения могут быть очищены традиционными методами очистки, например перекристаллизацией или хроматографией.

Соединения формул I и Ia являются ценными фармакологически активными или фармацевтически активными соединениями, которые модулируют экспрессию синтазы эндотелиального NO, и, в частности, повышают или стимулируют экспрессию или

транскрипцию синтазы эндотелиального NO, и которые могут быть применены как фармацевтические средства или активные действующие ингредиенты лекарственных средств для лечения различных заболеваний. В контексте настоящего изобретения лечение понимается как включающее оба фактора - терапию, состоящую из

5 облегчения и излечения болезни и симптомов болезни, и предупреждение и профилактику болезней и симптомов болезни, как то, например, предупреждение появления симптомов астматического заболевания или предупреждение инфаркта миокарда или повторного инфаркта миокарда у больных. Болезни или симптомы

10 болезни могут быть острыми или хроническими. Болезни, которые можно лечить соединениями формул I и Ia, включают, например, сердечно-сосудистые заболевания, такие как стабильная и нестабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, болезнь коронарной артерии, стенокардия Prinzmetal (спазм), острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, паралич сердца, инфаркт миокарда, удар,

15 тромбоз, окклюзивное периферическое поражение артерии (=PAOD), эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, рестеноз, повреждение эндотелия после РТСА (=чрескожная транслюмбальная пластика коронарных сосудов), гипертензия, включая гипертоническую болезнь, легочная гипертензия и симптоматическая артериальная гипертензия (вазореальная артериальная гипертензия, хронический

20 гломерулонефрит), эректильная дисфункция и вентрикулярная аритмия. Кроме того, соединения формул I и Ia снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в менопаузе или после приема контрацептивов. Соединения формул I и Ia дополнительно могут быть применены при лечении, включая терапию и

25 профилактику, диабетов и диабетических осложнений, таких как нефропатия или ретинопатия, развитие кровеносных сосудов, бронхиальная астма, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, остеопороз, ограниченная функция памяти или ограниченная способность к обучению. Предпочтительными показаниями

30 являются стабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, гипертензия, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз и диабетические осложнения.

Соединения формул I и Ia могут быть применены в комбинации с другими фармакологически активными соединениями или фармацевтическими средствами, предпочтительно с соединениями, которые способны усиливать влияние соединений

35 согласно формулам I и Ia. Примеры данных других соединений включают статины; ACE ингибиторы; AT1 антагонисты; ингибиторы аргиназы; PDE V ингибиторы; антагонисты кальция; альфа-блокаторы; бета-блокаторы; метимазол и аналогичные соединения; аргинин; тетрагидробиоптерин; витамины, в частности витамин C и

40 витамин B6; ниацин.

Соединения формул I и Ia и их физиологически приемлемые соли, необязательно в комбинации с другими фармакологически активными соединениями, могут быть введены животным, предпочтительно млекопитающим, и, в частности, людям, в

45 качестве самих фармацевтических средств, в смесях друг с другом или в форме фармацевтических композиций. Поэтому другими объектами настоящего изобретения также являются соединения формул I и Ia и их физиологически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтических средств, их применение в качестве

50 модуляторов, и, в частности, в качестве стимуляторов или ускорителей экспрессии или транскрипции синтазы эндотелиального NO, например, в условиях, при которых желательна повышенная экспрессия названного фермента или повышенный уровень содержания NO или нормализация сниженного уровня содержания NO у больного, и, в частности, их применение при лечении, включая терапию и профилактику,

вышеназванных заболеваний или синдромов, а также их применение для получения или производства лекарственных средств для данных целей. Кроме того, объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции или фармацевтические средства, которые включают эффективнодействующую дозу, по меньшей мере, одного соединения формул I или Ia и/или его физиологически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, например, одного или нескольких фармацевтически приемлемых материалов носителей и/или добавок.

Фармацевтические средства согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, например, в виде пилюль, таблеток, таблеток в оболочке, таблеток с покрытием из сахара, гранул, жестких и мягких желатиновых капсул, водных, спиртовых или масляных растворов, сиропов, эмульсий или суспензий, или ректально, например, в виде суппозитория. Введение также можно осуществлять парентерально, например, подкожно, внутримышечно или внутривенно, например, в форме растворов для инъекций или вливаний. Другие подходящие формы для введения представляют собой, например, чрескожные или топические формы введения, например, в виде мазей, тинктур, растворов для распыления или чрескожных лечебных систем, или введение вдыханием в форме назальных спреев или аэрозольных смесей, или, например, микрокапсул, имплантов или стержней. Предпочтительная форма введения зависит, помимо прочего, от подлежащего лечению заболевания и его тяжести.

Количество соединения формулы I или Ia и/или его физиологически приемлемой соли, содержащейся в фармацевтической композиции, обычно лежит в пределах от примерно 0,2 до примерно 800 мг, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 500 мг, в частности от примерно 1 до примерно 200 мг на дозу, но в зависимости от типа фармацевтической композиции оно может быть также и больше. Фармацевтические композиции обычно содержат от примерно 0,5 до примерно 90 масс.% соединений формулы I или Ia и/или их физиологически приемлемых солей. Получение фармацевтических композиций можно проводить известными методами. К этому моменту одно или несколько соединений формулы I или Ia и/или их физиологически приемлемых солей вместе с одним или несколькими твердыми или жидкими фармацевтическими веществами носителя (или разбавителя) и/или добавками (или вспомогательными веществами) и, если желательна комбинация лекарственных средств, другими фармакологически активными соединениями, обладающими лечебным или профилактическим действием, формируют в подходящую для введения форму или единичную дозу, которые затем могут быть применены как фармацевтические средства в медицинской или ветеринарной практике.

Для получения пилюль, таблеток, таблеток с покрытием из сахара и жестких желатиновых капсул можно применять, например, лактозу, крахмал, например рисовый крахмал, производные крахмала, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, и т.п. Мягкие желатиновые капсулы и суппозитории могут включать, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, природные или высыхающие масла и т.п. Подходящие вещества носителей для получения растворов, например растворов для инъекций, или эмульсий или сиропов представляют собой, например, воду, физиологический раствор хлорида натрия, такие спирты, как этанол, глицерин, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, маннит, растительные масла и т.п. Возможно также лиофилизировать соединения формул I и Ia и их физиологически приемлемые соли и применять образующиеся лиофилизаты, например, для получения композиций для инъекций или вливаний. Подходящими носителями для микрокапсул, имплантов или стержней являются, например, сополимеры гликолевой кислоты и

молочной кислоты. Помимо соединения или соединений согласно изобретению и веществ носителя фармацевтические композиции также могут содержать такие добавки, как, например, наполнители, противослипающие агенты, связующие, мягчители, смачивающие агенты, стабилизаторы, эмульгаторы, диспергаторы, консерванты, подсластители, окрашивающие вещества, вкусовые добавки, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солюбилизаторы, агенты, облегчающие хранение, соли для изменения осмотического давления, агенты для покрытия или антиоксиданты.

Доза вводимого соединения формулы I или Ia и/или его физиологически приемлемой соли зависит от конкретного случая и, как правило, должна быть адаптирована для конкретных обстоятельств в целях достижения оптимального эффекта. Таким образом, она зависит от природы и тяжести расстройства, подлежащего лечению, а также от пола, возраста, массы тела и индивидуальной чувствительности человека или животного, находящегося на излечивании, от эффективности и продолжительности действия примененных соединений, от того, применяют ли его для лечения острого или хронического заболевания или его профилактики, от того, вводятся ли другие активные соединения помимо соединений формул I или Ia. В общем, дневная доза от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг, предпочтительно от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, особенно от примерно 0,3 мг/кг до примерно 5 мг/кг (в каждом случае 1 мг на 1 кг массы тела) подходит для введения взрослому с массой примерно 75 кг, чтобы достичь желательных результатов. Дневная доза может быть введена в виде единичной дозы или особенно когда вводят более высокие количества, разделенной на несколько, например две, три или четыре индивидуальные дозы. В некоторых случаях в зависимости от индивидуального отклика может оказаться необходимым отклониться вверх или вниз от данной дневной дозы.

Соединения формулы I и Ia также могут быть применены для других целей, отличных от указанных выше. Не ограничивающие объема притязаний примеры включают применение в качестве средства диагностики, например, применение в методах определения активности синтазы эндотелиального NO в биологических образцах, применение в качестве биохимических средств и применение в качестве промежуточных соединений при получении других соединений, например других фармакологически активных соединений.

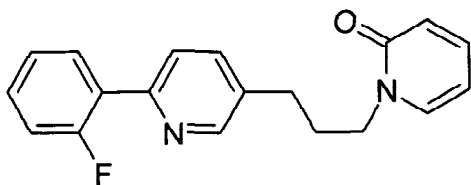
ПРИМЕРЫ

Соединения, содержащие основную группу, которые очищали препаративной ВЭЖХ с применением элюента, содержащего трифторуксусную кислоту, частично получали в форме аддитивных солей кислот с трифторуксусной кислотой (ТФК), которая не указана в формулах в примерах. Соединения характеризовали аналитической хроматографией высокого давления (ВЭЖХ), масс-спектрометрией (МС) и/или спектрометрией ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Данные по МС были получены электронной диффузной ионизацией (ESI). Условия проведения ВЭЖХ были следующими.

Метод ВЭЖХ А (ЖХ/МС): Колонка: УМС J'sphere 33С2 мм; 4 мк. Скорость течения: 1 мл/мин. Элюент А1: вода, содержащая 0,1% ТФК. Элюент А2: ацетонитрил, содержащий 0,1% ТФК. Градиент: от 95% элюент А1 + 5% элюент А2 до 5% элюент А1 + 95% элюент А2 за 3,7 мин.

Пример 1

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1Н-пиридин-2-он



5

а) сложный этиловый эфир 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропионовой кислоты
Смесь 1000 мг (3,87 ммоль) сложного этилового эфира 3-(6-бромпиридин-3-ил)пропионовой кислоты, 596,3 мг (4,26 ммоль) 2-фторфенилбороновой кислоты, 43,5 мг (0,19 ммоль) ацетата палладия, 101,6 мг (0,38 ммоль) трифенилфосфана, 3,88 мл 1М раствора карбоната натрия, 23 мл толуола и 6 мл этанола нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч и после охлаждения выливали в воду. Образующуюся смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и концентрировали, а остаток очищали хроматографией (силикагель, н-гептан /этилацетат 5:1). Выход: 782 мг (74%).

10

15

б) 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ол

В атмосфере аргона перемешивали 400 мг (1,46 ммоль) сложного этилового эфира 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропионовой кислоты и 63,8 мг (2,93 ммоль) боргидрида лития в 20 мл ТГФ при 40°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь осторожно гидролизовали водой, выпавший осадок отфильтровали на отсасывающем фильтре, и к фильтрату добавляли воду и метиленхлорид. Органическую фазу отделяли, промывали водой и концентрировали. Выход: 241 мг (71%).

20

25

с) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридин

230 мг (0,99 ммоль) 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола перемешивали с 10 мл бромистоводородной кислоты (33% в уксусной кислоте) при 60°C в течение 6 ч. После концентрирования добавляли раствор гидрокарбоната натрия, образующуюся смесь экстрагировали этилацетатом, органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 707 мг (71%).

30

д) 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1Н-пиридин-2-он

8,2 мг (0,18 ммоль) гидрида натрия (55% суспензия в минеральном масле) добавляли к 17,8 мг (0,19 ммоль) 2-гидроксипиридина в 5 мл ДМФ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 50 мг (0,17 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, концентрировали, смешивали с водой и экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу отделяли и концентрировали, а остаток очищали препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК) Выход: 11 мг (22%).

35

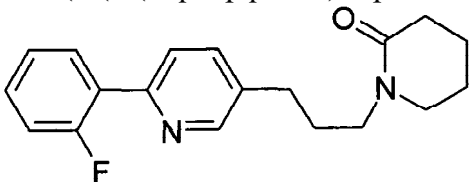
40

МС: $M+H^+=309,1$.

Пример 2

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он

45



Осуществляли взаимодействие 50 мг (0,17 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 18,5 мг (0,18 ммоль) пиперидин-2-она аналогично тому, как в примере 1d. Выход: 16 мг (31%).

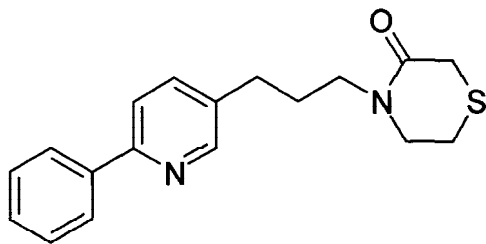
50

МС: $M+H^+=313,1$.

Пример 3

4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он, соль трифторуксусной кислоты

5



10

а) 3-(6-бромпиридин-3-ил)пропан-1-ол

В атмосфере аргона перемешивали 560 мг (2,17 ммоль) сложного этилового эфира 3-(6-бромпиридин-3-ил)пропионовой кислоты и 94,6 мг (4,34 ммоль) боргидрида лития в 40 мл ТГФ при 40°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь осторожно гидролизовали водой, осадок фильтровали на всасывающем фильтре, а фильтрат концентрировали и смешивали с водой и этилацетатом. Органическую фазу отделяли, промывали водой и концентрировали. Выход: 450 мг (96%).

15

МС: $M+H^+=216,1$.

б) 2-бром-5-(3-бромпропил)пиридин

20

300 мг (1,38 ммоль) 3-(6-бромпиридин-3-ил)пропан-1-ола перемешивали в 5 мл бромистоводородной кислоты (33% в уксусной кислоте) при 80°C в течение 6 ч. После концентрирования добавляли раствор карбоната калия, образующуюся смесь экстрагировали этилацетатом, а органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 368 мг (95%).

25

с) 4-(3-(6-бромпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он

60,2 мг (1,38 ммоль) гидроксида натрия (55% суспензия в минеральном масле) добавляли к 161,7 мг (1,38 ммоль) тиоморфолин-3-она в 5 мл ДМФ и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 350 мг (1,25 ммоль) 2-бром-5-(3-бромпропил)пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, концентрировали, смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 421 мг.

30

д) 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он, соль трифторуксусной кислоты

35

В атмосфере аргона смесь 100 мг (0,32 ммоль) 4-(3-(6-бромпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-она, 46,4 мг (0,38 ммоль) фенилбороновой кислоты, 3,6 мг (0,016 ммоль) ацетата палладия, 8,3 мг (0,03 ммоль) трифенилфосфана, 320 мкл 1М раствора карбоната натрия и 20 мл толуола кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения смесь выливали в воду, образующуюся смесь экстрагировали этилацетатом, а органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 10 мг (7%).

40

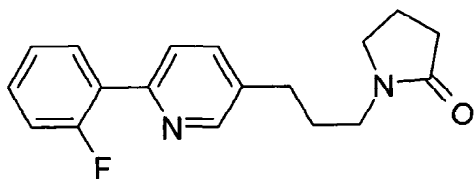
МС: $M+H^+=313,0$.

45

Пример 4

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

50

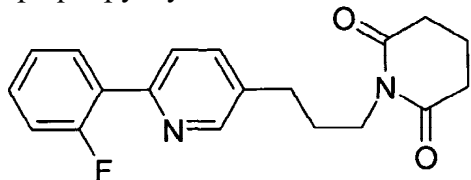


Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,34 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 34,7 мг (0,41 ммоль) пирролидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 50 мг (35%).

МС: $M+H^+=299,1$.

Пример 5

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2,6-дион, соль трифторуксусной кислоты

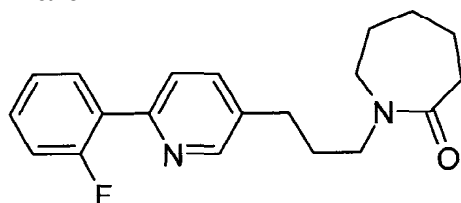


Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,34 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 46,1 мг (0,41 ммоль) пиперидин-2,6-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 38 мг (25%).

МС: $M+H^+=327,1$.

Пример 6

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азепан-2-он, соль трифторуксусной кислоты

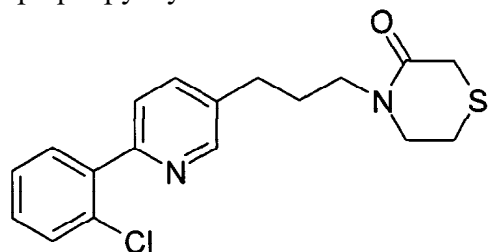


Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,34 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 46,2 мг (0,41 ммоль) азепан-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 31 мг (23%).

МС: $M+H^+=327,1$.

Пример 7

4-(3-(6-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он, соль трифторуксусной кислоты

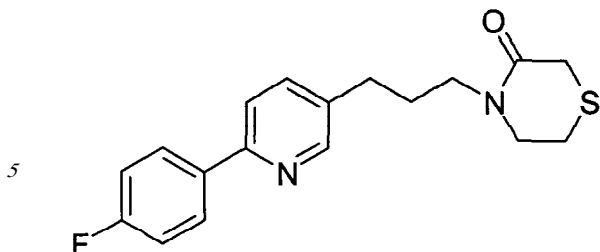


Осуществляли взаимодействие 101,5 мг (0,32 ммоль) 4-(3-(6-бромпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-она с 60,2 мг (0,38 ммоль) 2-хлорфенилбороновой кислоты аналогично тому, как описано в примере 3d. Выход: 10 мг (7%).

МС: $M+H^+=347,0$.

Пример 8

4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он, соль трифторуксусной кислоты

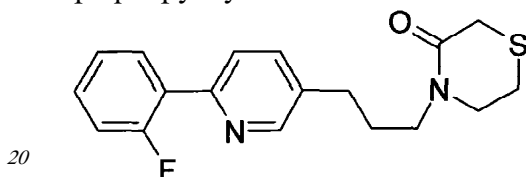


10 Осуществляли взаимодействие 96 мг (0,3 ммоль) 4-(3-(6-бромпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-она с 59,7 мг (0,42 ммоль) 4-фторфенилбороновой кислоты аналогично тому, как описано в примере 3d. Выход: 12 мг (9%).

МС: $M+H^+=331,0$.

Пример 9

15 4-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он, соль трифторуксусной кислоты

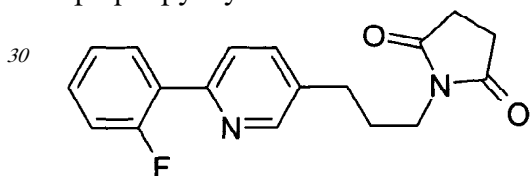


25 Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,34 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 47,8 мг (0,41 ммоль) тиоморфолин-3-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 37 мг (24%).

МС: $M+H^+ = 331,0$.

Пример 10

30 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты

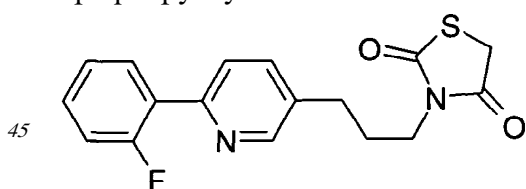


40 Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,34 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 40,4 мг (0,41 ммоль) пирролидин-2,5-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 67 мг (46%).

МС: $M+H^+=313,1$.

Пример 11

45 3-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиазолидин-2,4-дион, соль трифторуксусной кислоты



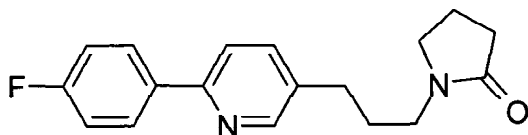
Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,34 ммоль) 5-(3-бромпропил)-2-(2-фторфенил)пиридина с 47,8 мг (0,41 ммоль) тиазолидин-2,4-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 20 мг (13%).

МС: $M+H^+=331,1$.

Пример 12

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он, соль трифторуксусной

КИСЛОТЫ



а) Сложный 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропиловый эфир метансульфоновой кислоты

544,8 мг (4,75 ммоль) метансульфонилхлорида по каплям, при охлаждении приливали к 1000 мг (4,32 ммоль) 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола (полученного аналогично тому, как описано в примере 1а), исходя из сложного этилового эфира 3-(6-бромпиридин-3-ил)пропионовой кислоты и 4-фторфенилбороновой кислоты) и 656,3 мг (6,48 ммоль) триэтиламина в 50 мл метилхлорида. Через 5 ч при комнатной температуре смесь экстрагировали водой, и органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 1,3 г (97%).

МС: $M+N^+=310,1$.

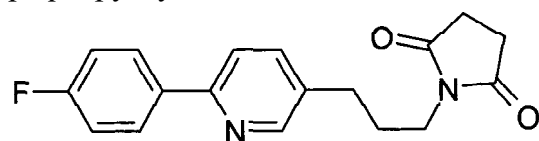
б) 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

Осуществляли взаимодействие 110 мг (0,36 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 36,1 мг (0,42 ммоль) пирролидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 46 мг (31%).

МС: $M+N^+=299,2$.

Пример 13

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты

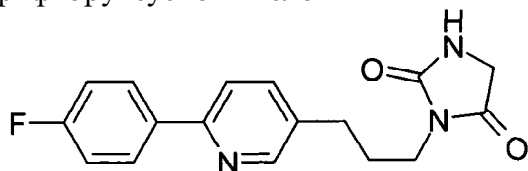


Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 52,3 мг (0,52 ммоль) пирролидин-2,5-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 35 мг (19%).

МС: $M+N^+=313,2$.

Пример 14

3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион, соль трифторуксусной кислоты



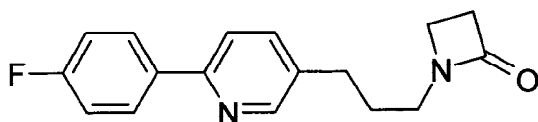
Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 52,8 мг (0,52 ммоль) имидазолидин-2,4-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 8 мг (4%).

МС: $M+N^+=314,2$.

Пример 15

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азетидин-2-он, соль трифторуксусной

КИСЛОТЫ



5

Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 37,5 мг (0,52 ммоль) азетидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 8 мг (5%).

10

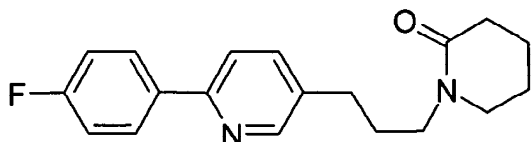
МС: $M+H^+=285,1$.

Пример 16

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

КИСЛОТЫ

15



20

Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 52,3 мг (0,52 ммоль) пиперидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 19 мг (10%).

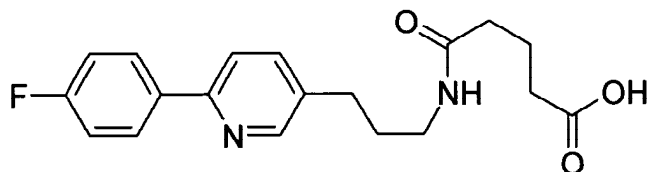
МС: $M+H^+=313,2$.

25

Пример 17

4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилкарбамоил)масляная кислота, соль трифторуксусной кислоты

30



35

Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 59,7 мг (0,52 ммоль) пиперидин-2,6-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 18 мг (8%).

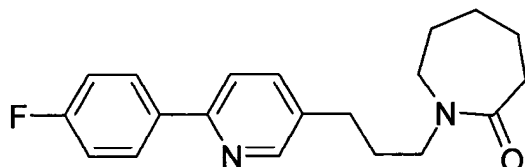
МС: $M+H^+=345,2$.

40

Пример 18

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азепан-2-он, соль трифторуксусной кислоты

45



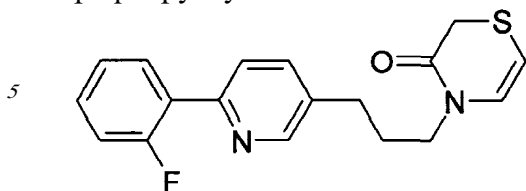
50

Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 59,7 мг (0,52 ммоль) азепан-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 78 мг (40%).

МС: $M+H^+=327,3$.

Пример 19

4-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-4Н-[1,4]тиазин-3-он, соль
трифторуксусной кислоты

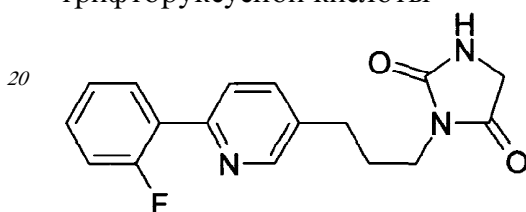


10 Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты (полученного из 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола аналогично тому, как описано в примере 12а) с 44,7 мг (0,39 ммоль) 4Н-[1,4]тиазин-3-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 56 мг (40%).

15 МС: $M+H^+=329,2$.

Пример 20

3-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион, соль
трифторуксусной кислоты

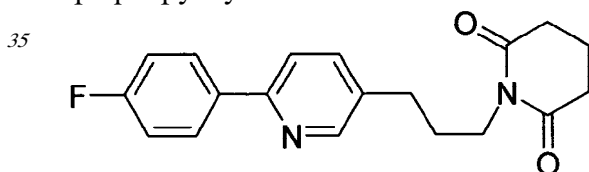


25 Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты (полученного из 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола аналогично тому, как описано в примере 12а) с 38,8 мг (0,39 ммоль) имидазолидин-2,4-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 51 мг (37%).

30 МС: $M+H^+=314,2$.

Пример 21

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2,6-дион, соль
трифторуксусной кислоты

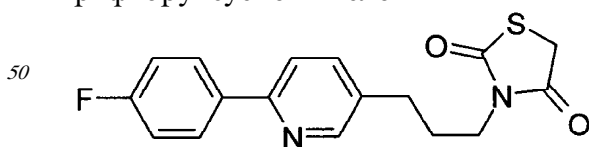


40 Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 69,6 мг (0,61 ммоль) пиперидин-2,6-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 77 мг (40%).

45 МС: $M+H^+=327,2$.

Пример 22

3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиазолидин-2,4-дион, соль
трифторуксусной кислоты



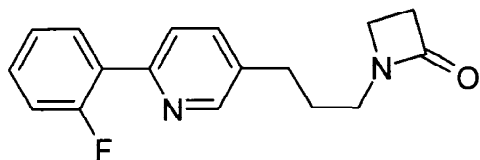
Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-

фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 61,8 мг (0,52 ммоль) тиазолидин-2,4-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 53 мг (27%).

МС: $M+H^+=331,2$.

Пример 23

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азетидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

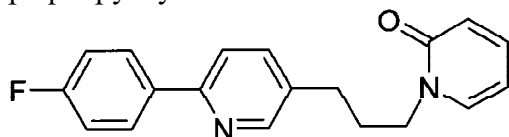


Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты (полученного из 3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола аналогично тому, как описано в примере 12a) с 32,2 мг (0,45 ммоль) азетидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 8 мг (5%).

МС: $M+H^+=285,2$.

Пример 24

1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиридин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

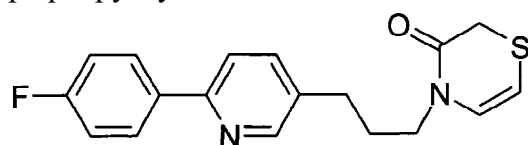


Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 50,2 мг (0,52 ммоль) 1H-пиридин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 98 мг (52%).

МС: $M+H^+=309,2$.

Пример 25

4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-4H-[1,4]тиазин-3-он, соль трифторуксусной кислоты

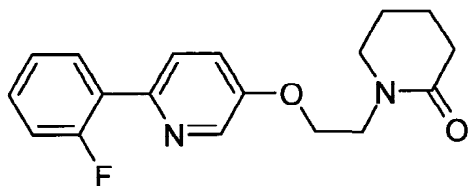


Осуществляли взаимодействие 136 мг (0,44 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 60,7 мг (0,52 ммоль) 4H-[1,4]тиазин-3-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 17 мг (9%).

МС: $M+H^+=329,2$.

Пример 26

1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиперидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты



5

а) Сложный метиловый эфир (6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)уксусной кислоты

В атмосфере аргона 157,3 мг (3,6 ммоль) гидрида натрия (55% суспензия в минеральном масле) добавляли к 620 мг (3,27 ммоль) 6-(2-фторфенил)пиридин-3-ола в 25 мл ДМФ. После перемешивания при комнатной температуре в течение 60 мин добавляли 551,4 мг (3,6 ммоль) сложного метилового эфира бромуксусной кислоты, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 687 мг (80%).

15

МС: $M+H^+=262,1$.

б) 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этанол

В атмосфере аргона 675 мг (2,58 ммоль) сложного метилового эфира (6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)уксусной кислоты и 112,5 мг (5,17 ммоль) боргидрида лития перемешивали в 20 мл ТГФ при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь осторожно гидролизовали водой и концентрировали, добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу отделяли, промывали водой и концентрировали. Выход: 350 мг (58%).

20

МС: $M+H^+=234,1$.

25

в) Сложный 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

217,1 мг (1,89 ммоль) метансульфонилхлорида добавляли по каплям, при охлаждении к 340 мг (1,46 ммоль) 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этанола и 442,5 мг (4,37 ммоль) триэтиламина в 25 мл метиленхлорида. Через 7 ч при комнатной температуре смесь экстрагировали водой, органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 394 мг (87%).

30

МС: $M+H^+=312,2$.

г) 1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиперидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этилового эфира метансульфоновой кислоты с 38,2 мг (0,38 ммоль) пиперидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 15 мг (11%).

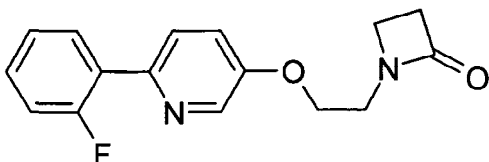
40

МС: $M+H^+=315,1$.

Пример 27

1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)азетидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

45



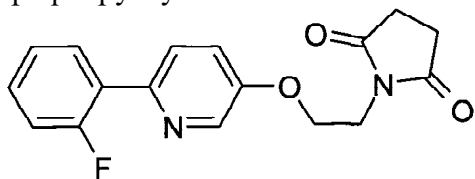
50

Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этилового эфира метансульфоновой кислоты с 27,4 мг (0,38 ммоль) азетидин-2-она аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 4 мг (3%).

МС: $M+H^+=287,1$.

Пример 28

1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль
трифторуксусной кислоты

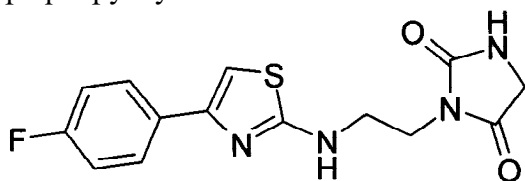


Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этилового эфира метансульфоновой кислоты с 38,2 мг (0,38 ммоль) пирролидин-2,5-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 52 мг (38%).

МС: $M+H^+=315,1$.

Пример 29

3-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2,4-дион, соль
трифторуксусной кислоты

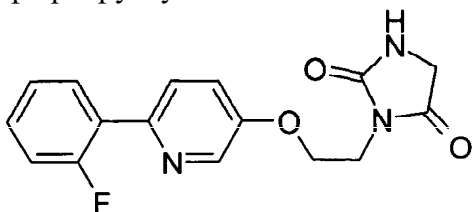


200 мг (0,92 ммоль) 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона и 74,7 мг (0,92 ммоль) триоцианата натрия перемешивали в этаноле при 50°C в течение 2 ч. Добавляли 165,5 мг (0,92 ммоль) гидрохлорида 3-(2-аминоэтил)имидазолидин-2,4-диона и 102,6 мг (1,01 ммоль) триэтиламина, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 9 ч. После концентрирования добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 82 мг (20%).

МС: $M+H^+=321,0$.

Пример 30

3-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)имидазолидин-2,4-дион, соль
трифторуксусной кислоты

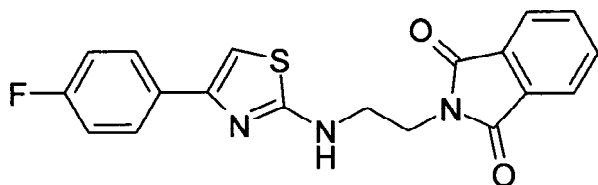


Осуществляли взаимодействие 90 мг (0,29 ммоль) сложного 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этилового эфира метансульфоновой кислоты с 34,7 мг (0,35 ммоль) имидазолидин-2,4-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 4 мг (3%).

МС: $M+H^+=316,2$.

Пример 31

2-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)изоиндол-1,3-дион, соль
трифторуксусной кислоты



5

а) сложный трет-бутиловый эфир (2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)карбаминовой кислоты

2,5 г (11,52 ммоль) 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона и 0,93 г (11,52 ммоль)

10

тиоцианата натрия перемешивали в этаноле при 50°C в течение 2 ч. Добавляли 1,845 г (11,52 ммоль) сложного трет-бутилового эфира (2-аминоэтил)карбаминовой кислоты и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После концентрирования добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Выход: 3,04 г (78%).

15

б) N-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)этан-1,2-диамин, соль трифторуксусной кислоты

Смесь 996 мг (2,95 ммоль) сложного трет-бутилового эфира (2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)карбаминовой кислоты и 5 мл 90% водной трифторуксусной кислоты оставляли при комнатной температуре на 4 ч. После концентрирования остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 122 мг (9%).

20

МС: $M+H^+=238,1$.

с) 2-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)изоиндол-1,3-дион, соль трифторуксусной кислоты

25

Смесь 54,3 мг (0,11 моль) соли трифторуксусной кислоты N-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)этан-1,2-диамина, 35,4 мг (0,35 ммоль) триэтиламина, 17,3 мг (0,11 ммоль) фталевого ангидрида, 5 мл толуола и 1 мл ДМФ нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. После концентрирования остаток экстрагировали водным раствором гидросульфата натрия (рН 5) и раствором гидрокарбоната натрия, концентрировали и остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 16 мг (28%).

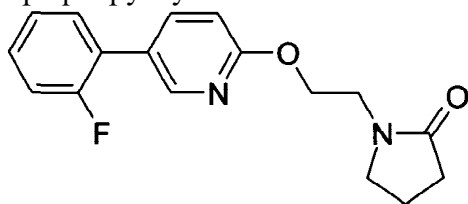
30

МС: $M+H^+=368,1$.

Пример 32

35

1-(2-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты



40

а) 1-(2-(5-бромпиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он

2,45 г (19 ммоль) 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-она и 0,83 г (19 ммоль) гидроксида натрия (55% в минеральном масле) в 10 мл NMP перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 3,0 г (12,7 ммоль) 2,5-дибромпиридина, и смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч.

45

Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Оставшееся масло смешивали с 200 мл простого трет-бутилметилового эфира и обрабатывали раствором хлорида водорода в простом диэтиловом эфире. Образовавшееся маслянистое вещество выделяли декантацией растворителя и обрабатывали 25% водным раствором гидроксида натрия.

50

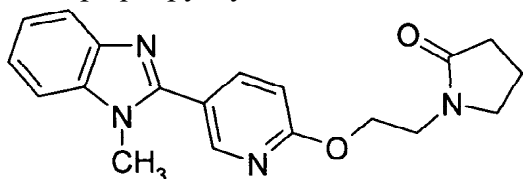
Продукт экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Выход: 2,75 г.

б) 1-(2-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

88,3 мг (0,62 ммоль) 2-фторбензолбороновой кислоты, 150 мг (0,53 ммоль) 1-(2-(5-бромпиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-она, 249 мг (0,79 ммоль) октагидрата гидроксида натрия и 20 мг тетракис(трифенилфосфан)палладия растворяли в 10 мл 1,2-диметоксиэтана и 10 мл воды, и смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Растворитель выпаривали, а остаток смешивали с водой и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,01% ТФК). Выход: 60 мг.

Пример 33

1-(2-(5-(1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)пиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

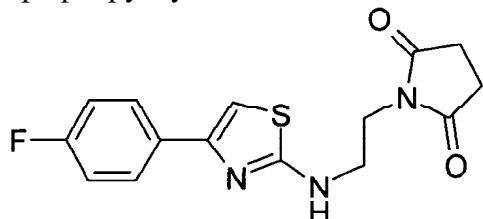


Соединение получали аналогично тому, как описано в примере 32а) по реакции 500 мг (2,1 ммоль) 2-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-1Н-бензоимидазола с 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-оном. Выход: 370 мг.

МС: $M+H^+=337$.

Пример 34

1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты



а) сложный метиловый эфир (4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)уксусной кислоты 14,5 г (66,8 ммоль) 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона и 5,42 г (66,8 ммоль) тиоцианата натрия перемешивали в 250 мл этанола при 50°C в течение 3 ч. Добавляли 5,95 г (66,8 ммоль) сложного метилового эфира аминоксусной кислоты (полученного из его гидрохлорида) в 25 мл этанола, и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и оставляли стоять на ночь. После концентрирования к остатку добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили и концентрировали. Выход: 8,6 г (48%).

МС: $M+H^+=266,3$.

б) сложный метиловый эфир (трет-бутоксикарбонил-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)уксусной кислоты

360 мг (8,3 ммоль) гидроксида натрия (55% суспензия в минеральном масле) добавляли к 2 г (7,5 ммоль) сложного метилового эфира (4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)уксусной кислоты в 25 мл ДМФ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем добавляли 1,8 г (8,3 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. После

концентрирования добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали, а остаток очищали методом хроматографии (силикагель, н-гептан/этилацетат 5:1). Выход: 440 мг (16%).

МС: $M+H^+=367,2$.

с) сложный трет-бутиловый эфир (4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-(2-гидроксиэтил)карбаминовой кислоты

В атмосфере аргона перемешивали 435 мг (1,18 ммоль) сложного метилового эфира (трет-бутоксикарбонил-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)уксусной кислоты и 51,7 мг (2,37 ммоль) боргидрида лития в 20 мл ТГФ при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь осторожно гидролизовали водой, выпавший осадок отфильтровывали на всасывающем фильтре и к фильтрату добавляли воду и этилацетат. Органическую фазу отделяли, промывали водой и концентрировали. Выход: 273 мг (68%).

д) сложный 2-(трет-бутоксикарбонил-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

98,7 мг (0,86 ммоль) метансульфонилхлорида по каплям, при охлаждении добавляли к 265 мг (0,78 ммоль) сложного трет-бутилового эфира (4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)-(2-гидроксиэтил)карбаминовой кислоты и 237,7 мг (2,35 ммоль) триэтиламина в 25 мл метиленхлорида. Через 4 ч при комнатной температуре смесь экстрагировали водой, и органическую фазу концентрировали. Выход: 241 мг (74%).

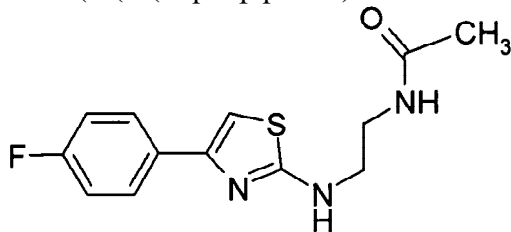
е) 1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты

23 мг (0,52 ммоль) гидрида натрия (55% суспензия в минеральном масле) добавляли к 52,3 мг (0,52 ммоль) пирролидин-2,5-диола в 5 мл ДМФ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем добавляли 100 мг (0,24 ммоль) сложного (трет-бутоксикарбонил-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)амино)этилового эфира метансульфоновой кислоты, и реакцию перемешивали в течение 3 ч. После концентрирования добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и концентрировали, а остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 5 мг (5%).

МС: $M+H^+=320,1$.

Пример 35

N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)ацетамид

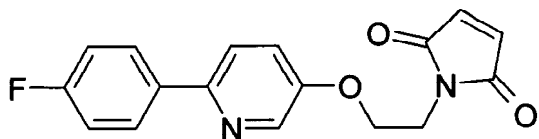


Осуществляли взаимодействие 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона с N-(2-аминоэтил)ацетамидом аналогично тому, как описано в примере 31а. Выход: 65%.

МС: $M+H^+=280,2$.

Пример 36

1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиррол-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты

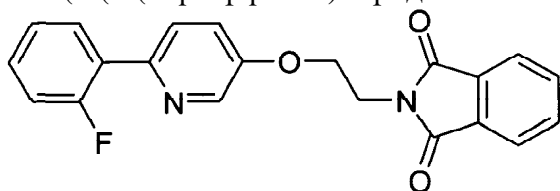


80 мг (0,42 ммоль) 6-(4-фторфенил)пиридин-3-ола, 61,2 мг (0,43 ммоль) 1-(2-гидроксиэтил)пиррол-2,5-диона и 155,3 мг (0,59 ммоль) трифенилфосфана растворяли в 20 мл ТГФ. После охлаждения до 0°С медленно добавляли 136,2 мг (0,59 ммоль) сложного ди-трет-бутилового эфира азодикарбоновой кислоты в 3 мл ТГФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, выпаривали и обрабатывали этилацетатом и разбавленной соляной кислотой. Водный слой выпаривали и очищали методом хроматографии (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 17 мг.

МС: $M+H^+=313,1$.

Пример 37

2-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)изоиндол-1,3-дион

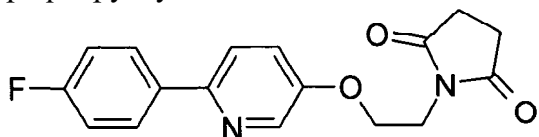


500 мг (2,64 ммоль) 6-(2-фторфенил)пиридин-3-ола (полученного из 2-бром-5-нитропиридина и 2-фторфенилбороновой кислоты; нитрогруппу конвертировали в гидроксильную группу согласно способу, описанному в WO 98/25920), 730,6 мг (5,28 ммоль) карбоната калия и 738,6 мг (2,91 ммоль) 2-(2-бромэтил)изоиндол-1,3-диона в 10 мл ДМФ перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли выпариванием, а остаток обрабатывали этилацетатом и водой. Органический слой выпаривали, а остаток очищали методом хроматографии. Выход: 189 мг.

МС: $M+H^+=363,2$.

Пример 38

1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты

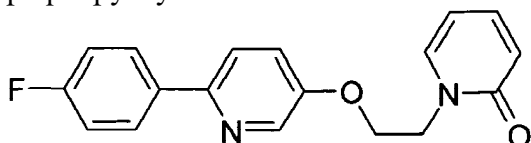


Осуществляли взаимодействие 128,7 мг (0,58 ммоль) сложного 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилового эфира метансульфоновой кислоты и 100 мг (0,53 ммоль) 6-(4-фторфенил)пиридин-3-ола аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 30 мг.

МС: $M+H^+=315,1$.

Пример 39

1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)-1Н-пиридин-2-он, соль трифторуксусной кислоты



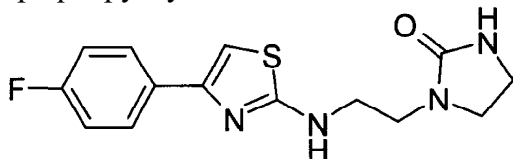
Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,63 ммоль) 1-(2-хлорэтил)-1Н-пиридин-2-она и 100 мг (0,53 ммоль) 6-(4-фторфенил)пиридин-3-ола аналогично тому, как описано в

примере 1d. Выход: 11 мг.

МС: $M+H^+=311,1$.

Пример 40

1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2-он, соль
трифторуксусной кислоты



а) 1-(4-фторфенил)-2-тиоцианатэтанон

10 г (46 ммоль) 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона и 3,74 г (46 ммоль) тиоцианата натрия перемешивали в 80 мл этанола при 50 °С в течение 2 ч. После добавления воды выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали и сушили. Выход: 8,96 г.

МС: $M+H^+=196,2$.

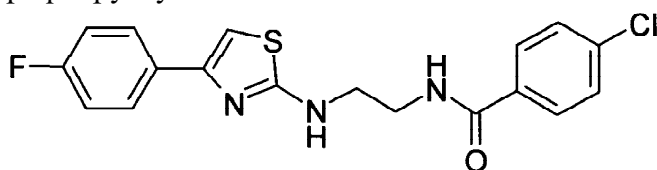
б) 1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2-он, соль
трифторуксусной кислоты

65,8 мг (0,5 ммоль) 1-(4-фторфенил)-2-тиоцианатэтанона и 99,5 мг (0,5 ммоль) 1-(2-аминоэтил)имидазолидин-2-она перемешивали в 5 мл этанола при 50°С в течение 4 ч. Растворитель выпаривали, а остаток очищали методом хроматографии (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 17 мг.

МС: $M+H^+=307,1$.

Пример 41

4-хлор-N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)бензамид, соль
трифторуксусной кислоты

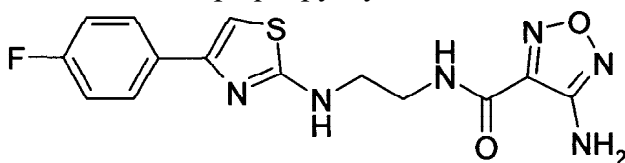


Соединение получали аналогично тому, как описано в примере 40 б. Выход: 30 мг.

МС: $M+H^+=376,1$.

Пример 42

(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)амид 4-аминофуразан-3-карбоновой
кислоты, соль трифторуксусной кислоты

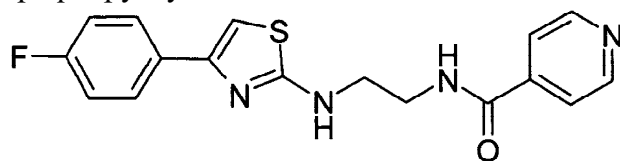


Соединение получали аналогично тому, как описано в примере 40 б. Выход: 54 мг.

МС: $M+H^+=349,1$.

Пример 43

N-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)изоникотинамид, соль
трифторуксусной кислоты



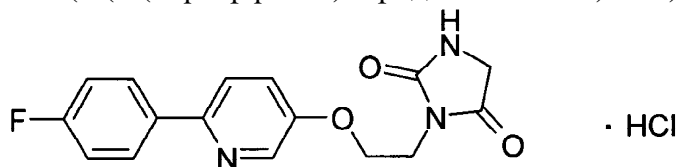
Соединение получали аналогично тому, как описано в примере 40 б. Выход: 52 мг.

МС: $M+H^+ = 343,1$.

Пример 44

3-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)имидазолидин-2,4-дион, гидрохлорид

5



10

Осуществляли взаимодействие 100 мг (0,32 ммоль) сложного 2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этилового эфира метансульфоновой кислоты и 35,4 мг (0,35 ммоль) имидазолидин-2,4-диона аналогично тому, как описано в примере 1d. Гидрохлорид получали растворением продукта в соляной кислоте и лиофилизированием. Выход: 58 мг.

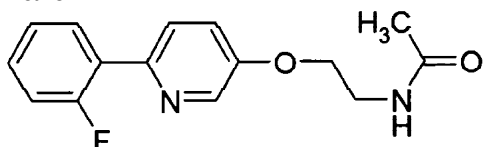
15

МС: $M+H^+=316,1$.

Пример 45

N-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)ацетамид, соль трифторуксусной кислоты

20



25

а) 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этиламин
189 мг (0,52 ммоль) (2-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)изоиндол-1,3-диона и 236 мг (4,72 ммоль) гидрата гидразина (24%) кипятили при перемешивании в 10 мл этанола в колбе с обратным холодильником в течение 7 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали, промывали и сушили. Выход: 165 мг.

30

МС: $M+H^+=233,3$.

б) N-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)ацетамид, соль трифторуксусной кислоты

35

59,9 мг (0,26 ммоль) 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этиламина и 52,2 мг (0,52 ммоль) триэтиламина перемешивали в 5 мл метилхлорида при комнатной температуре. Медленно добавляли 31,6 мг (0,31 ммоль) ангидрида уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 4 ч, промывали водой, выпаривали и очищали методом хроматографии (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 17 мг.

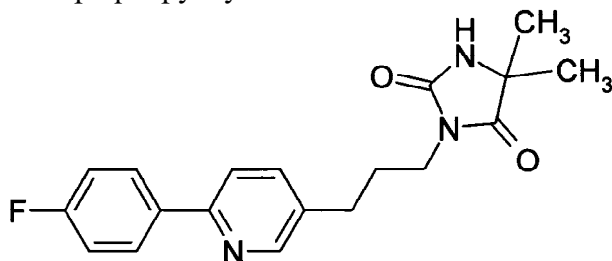
МС: $M+H^+=275,1$.

40

Пример 46

3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион, соль трифторуксусной кислоты

45



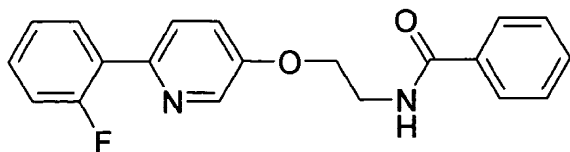
50

Осуществляли взаимодействие 69 мг (0,226 ммоль) сложного 3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропилового эфира метансульфоновой кислоты с 43,44 мг (0,339 ммоль) 5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона в присутствии 2,7 мг (0,34 ммоль) гидрида лития аналогично тому, как описано в примере 1d. Выход: 37 мг.

МС: $M+H^+=342,12$.

Пример 47

N-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)бензамид, соль трифторуксусной кислоты

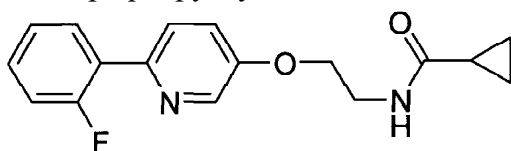


28,9 мг (0,24 ммоль) бензойной кислоты, 49,9 мг (0,21 ммоль) 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этиламина, 89,9 мг (0,27 ммоль) гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония и 65,2 мг (0,64 ммоль) триэтиламина перемешивали в 8 мл ДМФ при комнатной температуре в течение 2 ч и при 40°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли выпариванием, а остаток обрабатывали этилацетатом и водой. Органический слой выпаривали и очищали методом хроматографии (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 27 мг.

МС: $M+H^+=337,1$.

Пример 48

(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)амид циклопропанкарбоновой кислоты, соль трифторуксусной кислоты

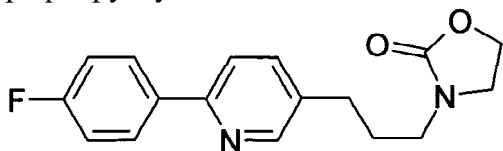


Осуществляли взаимодействие 20,36 мг (0,24 ммоль) циклопропанкарбоновой кислоты и 49,94 мг (0,21 ммоль) 2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этиламина аналогично тому, как описано в примере 47. Выход: 15 мг.

МС: $M+H^+=301,2$.

Пример 49

3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)оксазолидин-2-он, соль трифторуксусной кислоты

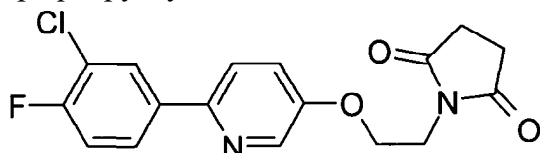


Соединение получали аналогично тому, как описано в примере 12b. Выход: 22 мг.

МС: $M+H^+=301,0$.

Пример 50

1-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты



а) 1-(2-(6-бромпиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион

10 г (58 ммоль) 3-гидрокси-6-бромпиридина растворяли в 40 мл ДМФ и обрабатывали 2,76 г (69 ммоль) гидрида натрия (60% суспензия в минеральном масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли 20 мг 4-

диметиламинопиридина и смесь обрабатывали 16,53 г (74,8 ммоль) сложного 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этилового эфира метансульфоновой кислоты и нагревали при 100°C в течение 3 ч. Затем растворитель выпаривали, а остаток смешивали с водой и экстрагировали 4 раза этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали и выпаривали досуха. Оставшийся материал очищали хроматографией (силикагель, дихлорметан/метанол 98:2) с последующей препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК) и получали 10,8 г указанного в заголовке соединения.

b) 1-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирро-лидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты

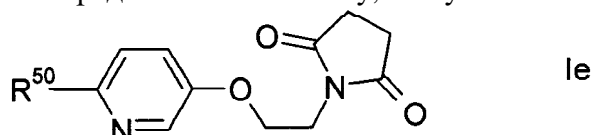
150 мг (0,5 ммоль) 1-(2-(6-бромпиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-диона, 96 мг (0,55 ммоль) 3-хлор-4-фторфенилбороновой кислоты и 152 мг (0,5 ммоль) фторида цезия в атмосфере аргона растворяли в 5 мл смеси 2 ч. абсолютного 1,2-диметоксиэтана и 1 ч. абсолютного метанола и обрабатывали 34,2 мг (0,09 ммоль) тетракис-(трифенилфосфан)палладия. Смесь нагревали в течение 3 мин при 150°C в микроволновом реакторе (Smith Synthesizer, Personal Chemistry), растворитель выпаривали, а остаток растворяли в 20 мл этилацетата. Раствор экстрагировали один раз раствором гидрокарбоната натрия, сушили и выпаривали досуха. Оставшийся материал очищали препаративной ВЭЖХ (RP18, ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФК). Выход: 42 мг (24%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (м.д.) = 2,65 (с, 4 Н), 3,75 (м, 2 Н), 4,25 (м, 2 Н), 7,48 (м, 2 Н), 7,50-7,65 (м, 1 Н), 7,98 (м, 1 Н), 8,05 (м, 1 Н), 8,22 (д, 1 Н), 8,33 (с, 1 Н).

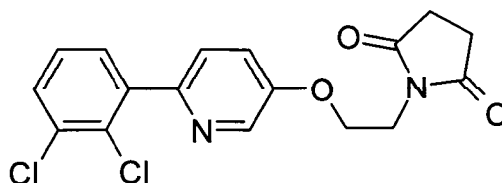
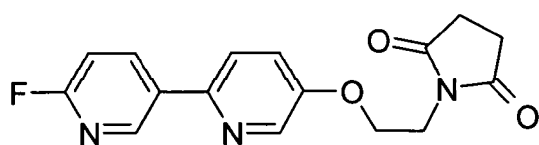
МС: $\text{M}+\text{H}^+ = 349$.

ВЭЖХ время удерживания: 1,72 мин (метод ВЭЖХ А).

Согласно способу, описанному в примере 50, заменив 3-хлор-4-фторфенилбороновую кислоту, примененную на стадии b, соответствующей бороновой кислотой формулы $\text{R}^{50}\text{-B(OH)}_2$, получили 1-(2-(6- R^{50} -пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дионы примеров 51-87, которые представляют собой соединения формулы Ie, в которых ароматическая или гетероароматическая группа R^{50} представляет собой ту, что указана в таблице 1.



Соединения примеров 51-87 были получены в форме их солей трифторуксусной кислоты. Названия полученных соединений получены заменой значения радикала R^{50} в общем названии 1-(2-(6- R^{50} -пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион в соединениях формулы Ie значением радикала R^{50} , представленным в таблице 1, необязательно применяя модификации названия согласно правилам номенклатуры. Например, в случае примера 51, в котором R^{50} означает 6-фторпиридин-3-ил, полученное соединение формулы If



представляет собой таким образом 1-(2-(6-(6-фторпиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты, которое также можно назвать как 1-(2-(6'-фтор-[2,3']бипиридил-5-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион; соль трифторуксусной кислоты или 1-(2-(6'-фтор-[2,3'-бипиридин]-5-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты, а в случае примера 60 полученное соединение формулы Ig представляет собой 1-(2-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты, а в случае примера 64 полученное соединение представляет собой 1-(2-(6-(3-цианофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион, соль трифторуксусной кислоты, которое также можно назвать как 3-(5-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этоксипиридин-2-ил)бензонитрил, соль трифторуксусной кислоты. Времена удерживания ВЭЖХ, представленные в таблице 1, определяли методом ВЭЖХ А.

15

Таблица 1

Пример №	Примеры соединений формулы Ie		МС М+Н ⁺	Время удерживания ВЭЖХ (мин)
	R ⁵⁰			
20	51	6-фторпиридин-3-ил	316	1,45
	52	4-метилтиофен-2-ил	317	1,64
	53	3,4,5-трифторфенил	351	1,77
	54	3-трифторметоксифенил	381	1,77
	55	2-трифторметоксифенил	381	1,66
25	56	6-метоксипиридин-3-ил	328	1,38
	57	пиридин-3-ил	298	0,61
	58	хинолин-8-ил	348	1,32
	59	4-трифторметоксифенил	381	
30	60	2,3-дихлорфенил	365	1,75
	61	2,4-дифторфенил	333	1,66
	62	3,4-диметоксифенил	357	1,38
	63	4-цианофенил	322	1,66
	64	3-цианофенил	322	1,65
	65	нафталин-2-ил	347	1,70
	66	нафталин-1-ил	347	1,57
	67	3-ацетиламинофенил	354	1,33
35	68	2-трифторметилфенил	365	1,69
	69	4-трифторметилфенил	365	1,81
	70	3,5-дихлорфенил	365	1,87
	71	3-трифторметилфенил	365	1,75
40	72	4-метилсульфониламинофенил	390	1,29
	73	3,4-дифторфенил	333	1,74
	74	3,5-дифторфенил	333	1,78
	75	4-трет-бутилфенил	353	1,72
	76	4-этоксифенил	341	1,53
	77	2-фторпиридин-3-ил	316	1,43
45	78	2,5-дифторфенил	333	
	79	4-диметиламинофенил	340	1,32
	80	3-хлорпиридин-4-ил	332	1,39
	81	3-метилсульфониламинофенил	390	1,32
50	82	5-цианотиофен-2-ил	328	1,70
	83	3,5-диметилизоксазол-4-ил	316	1,26
	84	3-фторпиридин-4-ил	316	
	85	4-фтор-2-метилфенил	329	1,37
	86	4-фтор-3-метилфенил	329	1,36
	87	пиримидин-5-ил	299	0,96

Данные ^1H -ЯМР для соединений формулы Ie (полученные в D_6 -ДМСО):

Пример 60: δ (м.д.) = 2,65 (с, 4H), 3,75 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,5 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,68 (м, 1H), 8,34 (с, 1H).

Пример 73 δ (м.д.) = 2,65 (с, 4H), 3,75 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 2H), 7,38 (м, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,06 (м, 1H), 8,30 (с, 1H).

Пример 86: δ (м.д.) = 2,28 (с, 3H), 2,65 (с, 4H), 3,78 (м, 2H), 4,22 (м, 2H), 7,20 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,30 (с, 1H).

Определение биологической активности

A. Активирование транскрипции eNOS

Активирование транскрипции eNOS измеряли, как подробно описано 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. Вкратце, фрагмент 5' длиной 3,5 кВ начального кодона гена eNOS клонировали, определяли последовательность и клонировали в выраженных плаزمиде люциферазы светлячка с целью мониторинга активирования промотора eNOS по активности гена-репортера. Для тестируемых соединений применяли линию человеческих эндотелиальных клеток, стабильно трансфектированных и экспрессирующих данный структурный компонент промотор-репортер. Клетки выращивали в течение 18 ч в присутствии соединений.

Все соединения растворяли в стерильном диметилсульфоксиде (ДМСО). Конечная концентрация ДМСО в полной среде составляла 0,5%. Индукцию экспрессии гена-репортера в этих клетках измеряли с применением стандартной системы проб на люциферазу (Promega, Cat. No. E150) согласно инструкциям производителей. Индукцию люциферазы в клетках, выращенных в присутствии соединений, сравнивали с клетками, выращенными в присутствии только одного растворителя. Отношение обеих активностей (отношения индукции транскрипции, TIR) откладывали графически как функцию концентрации соединения. Обычно величины, TIR начинались при низких концентрациях при отношении 1, указывая на отсутствие влияния соединения, и проходили вплоть до максимальной величины TIR представляет собой TIR(max), которая указывает на увеличение транскрипции eNOS. Величины EC_{50} отношений индукций транскрипции как функции концентрации соединений определяли графически.

Многочисленные соединения настоящего изобретения тестировали по описанной выше пробе и установили увеличение транскрипции белка. Обычно тестируемые соединения характеризовались величинами EC_{50} менее чем примерно 50 мкМ.

Предпочтительные соединения, включающие, например, соединения примеров 7, 17, 34, 64, 66, показали величины EC_{50} от примерно 5 мкМ до примерно 0,5 мкМ. Более предпочтительные соединения, включающие, например, соединения примеров 18, 25, 50, 52, 86, показали величины EC_{50} менее чем примерно 0,5 мкМ.

Влияние соединений на транскрипцию eNOS было подтверждено второй пробой, основанной на определении белка eNOS. Основные эндотелиальные клетки человеческой аллантаической вены пуповины (HUVEC) выделяли и культивировали согласно стандартным методикам. Сливающиеся клетки выращивали в присутствии соединений в течение 18 ч и определяли их влияние на экспрессию белка eNOS количественным методом вестерн-блоттинга. После выращивания с соединением HUVEC подвергали лизису в охлажденном льдом лизисном буфере, содержащем 10 mM Трис-НСl, pH 8,0, 1% SDS и ингибиторы протеазы. Лизат подвергали стандартному денатурирующему электрофорезу в полиакриламидном геле и впитывали нитроцеллюлозными мембранами. При применении специфического

первичного моноклонального антитела (Transduction Laboratories, UK) и меченного щелочной фосфатазой вторичного антитела (Jackson Labs) обнаружили полосу специфического белка eNOS и количественно оценили ее методом хемифлюоресцентной детекции.

5 Влияние соединений формул I и Ia можно также исследовать в следующих животных моделях (эксперименты на животных проводят в соответствии с законом Германии по защите животных и предписаниями по применению экспериментальных животных, представленными в Руководстве по уходу и применению лабораторных животных национального института по охране здоровья США (the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health).

Животные и лечение (эксперименты B-D)

15 Применяли мышей ApoE и с дефицитом eNOS (C57BL/6J фенотип, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Возраст всех животных составлял от 10 до 12 недель, а масса тела от 22 до 28 г. За три дня до операции мышей разделяли на 4 группы (apoE контрольная, n=10-12; apoE с тестовыми соединениями, n=10-12; eNOS контрольная, n=10-12; eNOS с тестовыми соединениями, n=10-12) и давали либо стандартный корм для грызунов (содержащий 4% жира и 0,001% холестерина; в последующем обозначенной как плацебо группа) либо стандартный корм для грызунов + тестируемое соединение (10 или 30 мг/кг/день п.о.).

В. Антигипертензивное действие в ApoE «отключенных» мышях

25 Кровяное давление определяют у находящихся в сознании мышей при применении компьютеризированной системы на хвостовой манжетке (Visitech Systems, Apex, Nc). После лечения мышей с недостатком ApoE и мышей с недостатком eNOS тестируемыми соединениями сравнивают кровяное давление с результатами, полученными при лечении плацебо.

30 С. Ингибирование образования неоинтимы и атерогенезис (манжетка на бедренной артерии)

После 3 дней лечения мышей с недостатком ApoE соответствующим соединением (10 мг/кг/день, запрессованных в корм), животных анестезировали путем внутрибрюшинной инъекции пентобарбитала (60 мг/кг) с последующим внутримышечным введением ксилазина (2 мг/кг) и установили манжетку вокруг бедренной артерии, как описано Moroi et al. (J Clin. Invest. 101 (1998) 1225). Вкратце, левую бедренную артерию вскрывают. Незакрывающуюся 2,0 мм полиэтиленовую манжету, изготовленную из ПЭ 50 трубки (внутренним диаметром 0,56 мм, наружным диаметром 0,965 мм, Becton Dickinson, Mountain View, Ca), устанавливают вокруг артерии и закрепляют на месте 7-0 швами. Правую бедренную артерию освобождают от окружающих тканей, но манжетку не устанавливают. Лечение соответствующим соединением продолжают в течение 14 дней после оперативного вмешательства. Затем животных умерщвляют. Аорты извлекают для определения экспрессий васкулярной eNOS количественным методом вестерн-блоттинга. Обе бедренные артерии собирают, фиксируют в формалине и погружают в парафин. Вырезают 20 поперечных срезов (10 мкм) из части левой бедренной артерии, находившейся под манжетой, и из соответствующего сегмента правой артерии. Срезы подвергают стандартному окрашиванию гематоксилином и эозином. Проводят морфометрический анализ с применением компьютерной программы анализа изображений (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Для каждого поперечного среза определяют площадь просвета, неоинтимы и среды. К этому моменту неоинтима определяется как площадь между просветом и внутренним

эластичным тонким слоем, а среда определяется как площадь между внутренним и наружным эластичным тонким слоем. Отношение между площадью неоинтимы и площадью среды выражено как отношение неоинтима/среда. Результаты, полученные для группы, обработанной соединением, сравнивают с результатами, полученными в группе плацебо.

Д. Предупреждение образования атеросклеротических бляшек при продолжительном лечении

Мышей с недостатком ApoE в течение 16 недель лечили соответствующим соединением, запрессованным в корм, и в конце умерщвляли. Из каждой мыши извлекали аорту, фиксировали в формалине и погружали в парафин. Образование бляшек измеряли по образованию липидных поражений в аортах (от дуги аорты до диафрагмы) и анализировали по образованию красных маслянистых О. Для количественной оценки влияния соответствующего соединения на экспрессию васкулярной eNOS в данном эксперименте применяли бедренные артерии. Результаты, полученные для группы, получавшей соединение, сравнивали с результатами, полученными для группы, получавшей плацебо.

Д. Улучшение коронарной деятельности у больных мышей с недостаточностью ApoE

В экспериментах применяли старых мужских особей мышей дикого типа C57BL/6J (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld) и мышей с недостаточностью apoE (C57BL/6J фенотип, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) возрастом 6 месяцев и массой тела от 28 до 36 г. Мышей разделяют на 3 группы (C57BL/6J, n=8; apoE контрольная, n=8; apoE с соответствующим соединением, n=8) и в течение 8 недель дают им либо стандартный корм для грызунов (содержащий 4% жира и 0,001% холестерина) либо стандартный корм для грызунов + соответствующее соединение (30 мг/кг/день п.о.). Мышей анестезируют пентобарбитоном натрия (100 мг/кг в.б.) и быстро иссекают сердца и помещают их в охлажденный льдом перфузионный буфер. Аорту канюлируют и соединяют с устройством для перфузии (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Germany), которое немедленно начинает создавать постоянное давление крови 60 мм Hg. Через полость сердца протекает ретроградным образом модифицированный бикарбонатный буфер Кребса, уравновешенный 95% O₂ и 5% CO₂ и поддерживаемый при 37,5°C. Через легочную вену в левый желудочек вводят небольшую скошенную трубку (ПЭ 50) и протаскивают ее через стенку желудочка, закрепляют на вершине гофрированным концом и соединяют с концевым микроанометром (Millar 1,4 French). Левое предсердие канюлируют через ту же легочную вену, и сердце переключают в рабочий режим с постоянной предварительной нагрузкой давлением 10 мм Hg и давлением постнагрузки 60 мм Hg. Непрерывно измеряют отток из аорты и входящий в предсердие поток с применением ультразвуковых зондовых расходомеров (HSE/Transonic Systems Inc.). Коронарный расход жидкости рассчитывают как разницу между количеством жидкости, протекающей через предсердие, и количеством жидкости, протекающей через аорту. Все гемодинамические результаты преобразуются в цифровую форму с частотой отсчета 1000 Гц и записываются в PC с помощью специализированного программного обеспечения (HEM, Notocord).

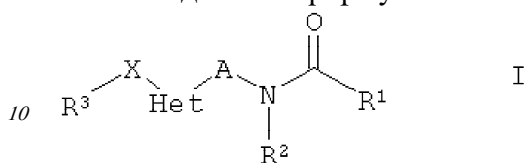
Сердца стабилизируют в течение 30 мин. Все функциональные гемодинамические данные измеряют в состоянии покоя и при объемной нагрузке и нагрузке давлением. Кривые функции левого желудочка отражают меняющееся конечно-диастолическое давление. Для понимания кривых конечно-диастолического давления постнагрузку

устанавливают 60 мм Hg, а преднагрузку регулируют на ступенчатую по 5 мм Hg в интервале от 5 до 25 мм Hg. Сердца стабилизируют в условиях базовой линии между объемной нагрузкой и нагрузкой давления.

5

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



в котором А выбран из таких групп, как -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, где Y выбран из O, S и NR¹¹ и Y присоединен к группе Het;

15 Het представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один или два одинаковых или различных элементов гетерокольца, выбранных из N, NR¹³ и S, и которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵;

20 X представляет собой одинарную связь;

R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹², O и S, которые могут быть одинаковые или различные, при условии, что два элемента кольца из ряда O и S не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая содержит их, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

30 R³ выбран из фенила, нафталинила и гетероарила, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкилокси группы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкиламино, ди((C₁-C₄)алкил)амино, ((C₁-C₄)алкил)-CONH-, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁵ выбран из атома галогена и (C₁-C₄)алкила;

R⁸ выбран из атома галогена, (C₁-C₄)алкила и оксогруппы;

40 R¹¹ представляет собой атом водорода;

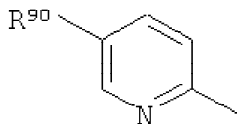
R¹² выбран из атома водорода и (C₁-C₄)алкила;

R¹³ выбран из атома водорода и (C₁-C₄)алкила;

45 гетероарил представляет собой 5-членную или 6-членную моноциклическую ароматическую группу, которая содержит один, два или три одинаковых или различных элемента гетерокольца, выбранные из N, NR¹³, O и S;

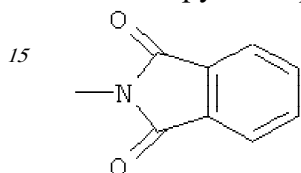
в любых его стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль;

50 при условии, что группа -N(R²)-CO-R¹ не может быть незамещенной 2-оксопирролидин-1-ильной группой или незамещенной 2-оксоимидазолин-1-ильной группой, если одновременно группа R³-X-Het- означает группу формулы



5 в которой связь, с помощью которой группа присоединена к группе А, обозначена линией, начинающейся от положения 2 пиридинового кольца, и в которой R⁹⁰ выбран из имидазол-1-ила, изоксазол-5-ила, изотиазол-5-ила, 1,2,4-триазол-1-ила, пиразин-2-ила и пиразол-3-ила, которые все могут быть замещены (C₁-C₄)алкилом и которые
10 могут быть замещены в пиридиновом кольце максимум четырьмя заместителями, выбранными из (C₁-C₄)алкила и атома галогена;

и при условии, что группа -N(R²)-CO-R¹ не может быть 1,3-диоксоизоиндол-2-ильной группой формулы



15 в которой связь, с помощью которой группа присоединена к группе А, обозначена линией, начинающейся от атома азота.

2. Соединение по п.1, в котором

R³ выбран из фенила и нафталинила, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома
25 галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкиламиногруппы, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппы, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

или его физиологически приемлемая соль.

30 3. Соединение по п.1, в котором

R³ представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома
галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкилоксигруппы, которая может быть замещена
35 одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкиламиногруппы, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппы, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

или его физиологически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, в котором

А выбран из -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем Y выбран из O и NH и

40 Y присоединен к группе Нет;

Нет выбран из пиридиндиила, тиазолдиила, имидазолдиила и тиофендиила, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵, и при этом один из атомов азота кольца имидазолдиильной группы
45 содержит группу, выбранную из атома водорода и (C¹-C⁴)алкила;

X представляет собой одинарную связь;

R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют насыщенное или ненасыщенное моноциклическое 4-7-членное кольцо, которое, помимо атома азота
50 кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из NR¹², O и S, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R^3 представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из атома галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкиламиногруппы, ди((C_1-C_4) алкил)аминогруппы, $CONH_2$, CN , CF_3 и (C_1-C_4) алкил- SO_2 -;

R^5 выбран из атома галогена и (C_1-C_4) алкила;

R^8 выбран из (C_1-C_4) алкила и оксогруппы;

R^{12} выбран из H и (C_1-C_4) алкила-;

или его физиологически приемлемые соли.

5. Соединение по п.1, в котором X означает одинарную связь, или его физиологически приемлемые соли.

6. Соединение по п.1, в котором Нет представляет собой пиридиндиильную или тиазолдиильную группу, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 , или его физиологические приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, в котором

A выбран из $-CH_2-CH_2-CH_2-$ и $-Y-CH_2-CH_2-$, причем Y выбран из O и NH и Y присоединен к группе Нет;

Нет представляет собой пиридиндиильную или тиазолдиильную группу, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 ;

X означает одинарную связь;

R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое 4-7-членное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из NR^{12} , O, и S, причем кольцо, образованное R^1 и R^2 и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 ;

R^3 представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из атома галогена, (C_1-C_4) алкила, (C_1-C_4) алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_4) алкиламиногруппы, ди((C_1-C_4) алкил)аминогруппы, $CONH_2$, CN , CF_3 и (C_1-C_4) алкил- SO_2 -;

R^5 выбран из атома галогена и (C_1-C_4) алкила;

R^8 выбран из (C_1-C_4) алкила и оксогруппы,

R^{12} выбран из H и (C_1-C_4) алкила-;

или его физиологически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, в котором

A выбран из $-CH_2-CH_2-CH_2-$ и $-Y-CH_2-CH_2-$, причем Y выбран из O и NH и Y присоединен к группе Нет;

Нет представляет собой пиридиндиильную или тиазолдиильную группу, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 ;

X означает одинарную связь;

R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое 4-7-членное кольцо, которое, помимо атома азота

кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из NR¹², O и S, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или

5 несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R³ представляет собой фенил, который замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из атома галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или

10 несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкиламиногруппы, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппы, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁵ выбран из атома галогена и (C₁-C₄)алкила;

R⁸ выбран из (C₁-C₄)алкила и оксогруппы,

R¹² выбран из H и (C₁-C₄)алкила-;

15 или его физиологически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, в котором

A выбран из -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем Y выбран из O и NH и Y присоединен к группе Нет;

20 Нет представляет собой пиридиндиильную или тиазолдиильную группу, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵;

X означает одинарную связь;

25 R¹ и R² вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют насыщенное или ненасыщенное, моноциклическое 4-7-членное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один дополнительный элемент гетерокольца, выбранный из NR¹², O и S, причем кольцо, образованное R¹ и R² и группой N-CO, которая их содержит, может быть замещено одним или

30 несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁸;

R³ представляет собой фенил, который может быть замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, которые выбраны из атома галогена, (C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)алкилоксигруппы, которая может быть

35 замещена одним или несколькими атомами фтора, (C₁-C₄)алкиламиногруппы, ди((C₁-C₄)алкил)аминогруппы, CONH₂, CN, CF₃ и (C₁-C₄)алкил-SO₂-;

R⁵ выбран из атома галогена и (C₁-C₄)алкила;

R⁸ выбран из (C₁-C₄)алкила и оксогруппы,

40 R¹² выбран из H и (C₁-C₄)алкила-;

или его физиологически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, в котором Нет представляет собой пиридиндиильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными

45 заместителями R⁵, или его физиологически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, выбранное из таких соединений, как

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1H-пиридин-2-он,

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он,

50 4-(3-(6-фенилпиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он,

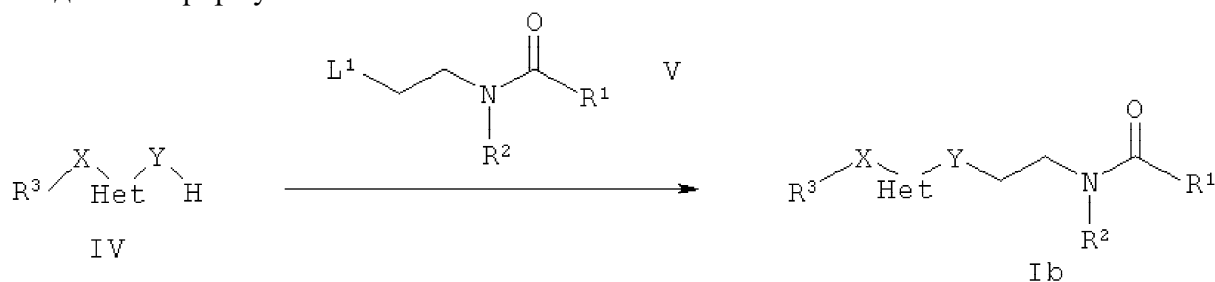
1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2,6-дион,

1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азепан-2-он,

4-(3-(6-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 4-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиоморфолин-3-он,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2,5-дион,
 3-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пирролидин-2,5-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азетидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азепан-2-он,
 4-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-4Н-[1,4]тиазин-3-он,
 3-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)имидазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)пиперидин-2,6-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)тиазолидин-2,4-дион,
 1-(3-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)азетидин-2-он,
 1-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-1Н-пиридин-2-он,
 4-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-4Н-[1,4]тиазин-3-он,
 1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиперидин-2-он,
 1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)азетидин-2-он,
 1-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 3-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2,4-дион,
 3-(2-(6-(2-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)имидазолидин-2,4-дион,
 1-(2-(5-(2-фторфенил)пиридин-2-илокси)этил)пирролидин-2-он,
 1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пиррол-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)-1Н-пиридин-2-он,
 1-(2-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-иламино)этил)имидазолидин-2-он,
 3-(2-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)имидазолидин-2,4-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион,
 3-(3-(6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)пропил)оксазолидин-2-он,
 1-(2-(6-(3-хлор-4-фторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(6-фторпиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-метилтиофен-2-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,4,5-трифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(6-метоксипиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(пиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-трифторметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2,3-дихлорфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,4-диметоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-цианфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-цианфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(нафталин-2-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(нафталин-1-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,

1-(2-(6-(3-ацетиламинофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,5-дихлорфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-трифторметилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,4-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,5-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-трет-бутилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-этоксифенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2-фторпиридин-3-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-диметиламинофенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-хлорпиридин-4-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(5-цианотиофен-2-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(3-фторпиридин-4-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фтор-2-метилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 1-(2-(6-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион и
 1-(2-(6-(пиримидин-5-ил)пиридин-3-илокси)этил)пирролидин-2,5-дион,
 или его физиологически приемлемые соли.

12. Способ получения соединения по любому из пп.1-11 или его физиологически приемлемых солей, в котором А представляет собой $-Y-CH_2-CH_2-$ (соединение формулы Ib), включающий осуществление взаимодействия соединения формулы IV и соединения формулы V

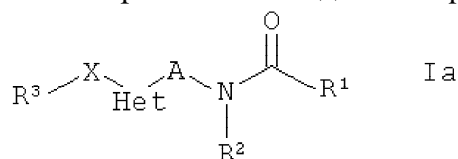


где Het, X, Y, R¹, R² и R³ определены, как в пп.1-11 и, кроме того, могут присутствовать любые функциональные группы в защищенной форме или в форме предшественников групп, а L¹ представляет собой нуклеофильно замещаемую отщепляемую группу.

13. Соединение по любому из пп.1-11 или его физиологически приемлемая соль для применения в качестве фармацевтического средства для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO.

14. Фармацевтическая композиция для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO, включающая эффективную дозу, по меньшей мере, одного соединения по пп.1-11 и/или его физиологически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Применение соединения формулы Ia



в которой А выбран из $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, где все CH_2 группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^4 , и где Y выбран из O, S и NR^{11} , и Y присоединен к группе Het;

5 Het представляет собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую ароматическую группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных элементов гетерокольца, выбранных из N, NR^{13} , O и S, и которая может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^5 ;

10 X выбран из таких групп, как одинарная связь, CH_2 , O, S, NH и $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкил})$, или X отсутствует, и в таком случае фенильная, нафталинильная или гетероарильная группа, представляющая группу R^3 , конденсирована с группой Het;

15 R^1 и R^2 независимо друг от друга выбраны из таких групп, как $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{алкил}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{алкенил}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{алкинил}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{циклоалкил}-\text{C}_n\text{H}_{2n-}$, фенил- C_nH_{2n-} ,

нафталинил- C_nH_{2n-} и гетероарил- C_nH_{2n-} , и R^2 , помимо этого, может означать атом водорода, причем группы $(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{алкил}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{циклоалкил}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{алкенил}$ и $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{алкинил}$ могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или

20 различными заместителями R^6 , а группы C_nH_{2n} могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома фтора и $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкила}$, а все фенильные, нафталинильные и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или

25 различными заместителями R^7 , или R^1 и R^2 вместе с группой N-CO, которая их содержит, образуют 4-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое, помимо атома азота кольца, являющегося частью группы N-CO, может содержать один или два дополнительные элемента гетерокольца,

30 выбранные из N, NR^{12} , O, S, SO и SO_2 , которые могут быть одинаковыми или различными, при условии, что два элемента кольца из ряда O, S, SO и SO_2 не могут находиться в соседних положениях кольца, причем кольцо, образованное R^1 и R^2 и группой N-CO, которая содержит их, может быть замещено одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R^8 ;

35 R^3 выбран из таких групп, как фенил, нафталинил и гетероарил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}-$, OH, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилоксигруппы}$, которая может быть замещена одним или несколькими

40 атомами фтора, $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{алкилендиоксигруппы}$, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилмеркаптогруппы}$, NH_2 , $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкиламиногруппы}$, ди $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминогруппы})$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-\text{CONH}-$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-\text{SO}_2\text{NH}$, ди $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминокарбонила}-)$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминокарбонила}-)$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}(\text{карбонила}-)$, COOH, CONH₂, CN, CF₃, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{NH}\text{SO}_2-)$, ди $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{NSO}_2-)$, H₂NSO₂- и $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{алкил}-\text{SO}_2-$;

R^4 выбран из $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, атома фтора и оксогруппы;

50 R^5 выбран из атома галогена, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$, фенил- C_nH_{2n-} , $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилокси}(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{алкила}-$, OH, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилоксигруппы}$, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкилмеркаптогруппы}$, $\text{NH}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкиламиногруппы}$, ди $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминогруппы})$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}-\text{CONH}-$, ди $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминокарбонила}-)$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминокарбонила}-)$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}(\text{аминокарбонила}-)$, $(\text{C}_1-$

C_6)алкилокси)карбонила-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 , H_2NSO_2 -, $((C_1-C_6)$ алкил) $NHSO_2$ -, ди $((C_1-C_6)$ алкил) NSO_2 - и (C_1-C_6) алкил- SO_2 -, причем фенильная группа может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, (C_1-C_4) алкила, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппы;

R^6 выбран из атома фтора, OH , оксогруппы, (C_1-C_6) алкилокси, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппы, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппы, $((C_1-C_6)$ алкил)- $CONH$ -, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонила-, $((C_1-C_6)$ алкилокси)карбонила-, $COOH$, $CONH_2$, CN и CF_3 ;

R^7 выбран из атома галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_3) алкила-, OH , (C_1-C_6) алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_3) алкилендиоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппы, NH_2 , (C_1-C_6) алкиламиногруппы, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппы, $((C_1-C_6)$ алкил)- $CONH$ -, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонила-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонила-, (C_1-C_6) алкилокси)карбонила-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 , SF_5 , H_2NSO_2 -, $((C_1-C_6)$ алкил)- $NHSO_2$ -, ди $((C_1-C_6)$ алкил) NSO_2 - и (C_1-C_6) алкил- SO_2 -;

R^8 выбран из атома галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, (C_1-C_6) алкилокси (C_1-C_3) алкила-, OH , оксогруппы, (C_1-C_6) алкилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_3) алкилендиоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими атомами фтора, (C_1-C_6) алкилмеркаптогруппы, NH_2 , (C_1-C_6) алкиламиногруппы, ди $((C_1-C_6)$ алкил)аминогруппы, $((C_1-C_6)$ алкил)- $CONH$ -, ди (C_1-C_6) аминокарбонила-, $((C_1-C_6)$ алкил)аминокарбонила-, $((C_1-C_6)$ алкилокси)карбонила-, $COOH$, $CONH_2$, CN , CF_3 , SF_5 , H_2NSO_2 - и (C_1-C_6) алкил- SO_2 -, причем все фенильные группы и гетероарильные группы независимо друг от друга могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, (C_1-C_4) алкила, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппы;

R^{11} выбран из атома водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, $((C_1-C_6)$ алкил)- CO -, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} - CO -, фенил- C_nH_{2n} - CO - и гетероарил- C_nH_{2n} - CO -, причем фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, (C_1-C_4) алкила, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппы;

R^{12} выбран из атома водорода, (C_1-C_6) алкила, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} -, фенил- C_nH_{2n} -, гетероарил- C_nH_{2n} -, $((C_1-C_6)$ алкил)- CO -, (C_3-C_7) циклоалкил- C_nH_{2n} - CO -, фенил- C_nH_{2n} - CO -, гетероарил- C_nH_{2n} - CO -, $((C_1-C_6)$ алкил)- O - CO - и фенил- C_nH_{2n} - O - CO -, причем все фенильные группы и гетероарильные группы могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из атома галогена, (C_1-C_4) алкила, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппы;

R^{13} выбран из атома водорода, (C_1-C_4) алкила и фенил- C_nH_{2n} -, причем фенильная группа может быть замещена одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из таких групп, как атом галогена, (C_1-C_4) алкил, CF_3 и (C_1-C_4) алкилоксигруппа, где все группы R^{13} не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

гетероарил представляет собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую

ароматическую группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных элементов гетерокольца, выбранных из N, NR¹³, O и S;

n равно 0, 1, 2 или 3, причем все значения n не зависят друг от друга и могут быть одинаковыми или различными;

в любых его стереоизомерных формах или смеси стереоизомерных форм в любом соотношении, или его физиологически приемлемая соль, для получения лекарственного средства для стимулирования экспрессии синтазы эндотелиального NO.

16. Применение соединения по п.15 или его физиологически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения таких заболеваний, как стабильная и нестабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, болезнь коронарной артерии, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, паралич сердца, инфаркт миокарда, удар, тромбоз, окклюзивное периферическое поражение артерии, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, рестеноз, повреждение эндотелия после РТСА (чрескожная транслюмбальная пластика коронарных сосудов), гипертензия, гипертоническая болезнь, легочная гипертензия, симптоматическая артериальная гипертензия, вазоренальная артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит, эректильная дисфункция, диабеты, диабетические осложнения, нефропатия, ретинопатия, развитие кровеносных сосудов, хроническая почечная недостаточность, остеопороз, ограниченная функция памяти или ограниченная способность к обучению.

17. Применение по любому из пп.15 и 16, в котором в соединении формулы Ia или его физиологически приемлемой соли

A выбран из -CH₂-CH₂-CH₂- и -Y-CH₂-CH₂-, причем все группы CH₂ могут быть замещены одним или несколькими заместителями R⁴, и при этом Y выбран из O, S и NR¹¹ и Y присоединен к группе Het;

Het выбран из таких групп, как пиридиндил и тиазолдил, которые все могут быть замещены одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями R⁵;

X представляет собой одинарную связь.

18. Применение по любому из пп.15 и 16, в котором соединение формулы Ia представляет собой соединение формулы I, как определено по любому из пп.1-11, или его физиологически приемлемую соль.