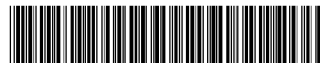




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20120167 T1

HR P20120167 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 401/06 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 31.03.2012.

(21) Broj predmeta: P20120167T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 20.02.2012.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2006005706
Datum podnošenja međunarodne prijave: 14.06.2006.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 06754352.0
Datum podnošenja europske prijave patenta: 14.06.2006.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2007000246
Datum međunarodne objave: 04.01.2007.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 1899321 A1
Datum objave europske prijave patenta: 19.03.2008.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 1899321 B1
Datum objave europskog patenta: 28.12.2011.

(31) Broj prve prijave: 05013870

(32) Datum podnošenja prve prijave: 28.06.2005.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

SANOFI, 174, Avenue de France, 75013 Paris, FR
Hartmut Strobel, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE
Paulus Wohlfart, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE
Gerhard Zoller, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE
David William Will, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Zastupnik:

Mraste & Partneri odvjetničko društvo, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

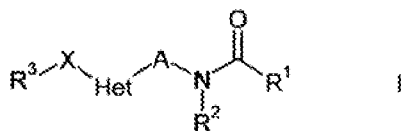
HETEROARILOM SUPSTITUIRANI AMIDI KOJI SADRŽE ZASIĆENU SPOJNICU I NJIHOVA UPOTREBA KAO FARMACEUTSKA SREDSTVA

HR P20120167 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

5

1. Spoj formule I,

**naznačen time što**

10

A se bira između $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ i $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, gdje sve skupine CH_2 mogu biti supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^4 , te gdje se Y bira između O, S i NR^{11} , a Y je vezan na skupinu Het;

Het je piridindiilna ili tiazoldiilna skupina, od kojih svaka može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^5 ;

15

X je izravna veza;

20

R^1 i R^2 , zajedno sa skupinom N-CO koja ih nosi, tvore 4-eročlani do 10-eročlani, monociklički ili biciklički, zasićeni ili nezasićeni prsten, koji, uz atom dušika u prstenu koji je dio skupine N-CO, može sadržavati jedan ili dva dodatna hetero člana prstena, koje se bira između N, NR^{12} , O, S, SO i SO_2 , koji mogu biti isti ili različiti, uz uvjet da dva člana prstena iz niza O, S, SO i SO_2 ne mogu biti prisutni na susjednim položajima u prstenu, gdje prsten kojeg tvore R^1 , R^2 i skupina N-CO koja ih nosi može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^8 ;

25

R^3 se bira između fenila, naftalenila i heteroarila, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, OH, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_2) -alkilendioksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, NH_2 , (C_1-C_4) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- i (C_1-C_4) -alkil-SO₂-;

30

R^4 se bira između (C_1-C_4) -alkila i fluora;

35

R^5 se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, OH, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, NH_2 , (C_1-C_4) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH₂, CF₃ i (C_1-C_4) -alkil-SO₂-;

40

R^8 se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} , fenil- C_nH_{2n-} , heteroaril- C_nH_{2n-} , (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, OH, okso, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_2) -alkilendioksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, NH_2 , (C_1-C_4) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH₂, CN, CF₃, H₂NSO₂- i (C_1-C_4) -alkil-SO₂-, gdje sve fenilne i heteroarilne skupine mogu biti međusobno neovisno supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, CF₃ i (C_1-C_4) -alkiloksi;

45

R^{11} se bira između vodika, (C_1-C_4) -alkila i $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)-CO-;

50

R^{12} se bira između vodika, (C_1-C_4) -alkila, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} , fenil- C_nH_{2n-} , heteroaril- C_nH_{2n-} , $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)-CO-, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} -CO-, fenil- C_nH_{2n-} -CO-, heteroaril- C_nH_{2n-} -CO-, $((\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkil)-O-CO- i fenil- C_nH_{2n-} -O-CO-, gdje sve fenilne i heteroarilne skupine mogu biti supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, CF₃ i (C_1-C_4) -alkiloksi;

55

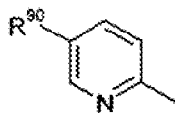
R^{13} se bira između vodika, (C_1-C_4) -alkila i fenil- C_nH_{2n-} , gdje fenilna skupina može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, CF₃ i (C_1-C_4) -alkiloksi, gdje su sve skupine R^{13} međusobno neovisne i mogu biti iste ili različite;

heteroaril je 5-eročlana ili 6-eročlana, monociklička aromatska skupina, koja sadrži jedan, dva ili tri ista ili različita hetero člana prstena, koje se bira između N, NR^{13} , O i S;

n je 0, 1 ili 2, gdje su svi brojevi n međusobno neovisni i mogu biti isti ili različiti;

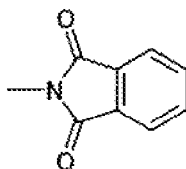
u bilo kojem od njegovih stereoisomernih oblika ili smjesi stereoisomernih oblika u bilo kojem omjeru, ili njegova fiziološki prihvatljiva sol;

uz uvjet da skupina $-N(R^2)-CO-R^1$ ne može biti nesupstituirana 2-oksopirolidin-1-ilna skupina ili nesupstituirana 2-oksoimidazolin-1-ilna skupina ako je istodobno skupina $R^3-X-Het$ - skupina formule



u kojoj je veza preko koje je ta skupina vezana na skupinu A prikazana linijom koja polazi s položaja 2 u piridinskom prstenu, gdje se R^{90} bira između imidazol-1-ila, izoksazol-5-ila, izotiazol-5-ila, 1,2,4-triazol-1-ila, pirazin-2-ila i pirazol-3-ila, od kojih svaki može biti supstituiran s (C_1-C_4) -alkilom, te koja može biti supstituirana na piridinskom prstenu s do četiri supstituenta, koje se bira između (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi i halogena;

te uz uvjet da skupina $-N(R^2)-CO-R^1$ ne može biti 1,3-dioksizoindol-2-ilna skupina formule



u kojoj je veza preko koje je ta skupina vezana na skupinu A prikazana linijom koja polazi od atoma dušika.

2. Spoj u skladu s patentnim zahtjevom 1, **naznačen time** što R^3 se bira između fenila, naftalenila, piridinila, pirimidinila, izoksazolila i tiofenila, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, (C_1-C_4) -alkilamino, di $((C_1-C_4)$ -alkil)amino, $CONH_2$, CN , CF_3 i (C_1-C_4) -alkil- SO_2 -;

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

3. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 2, **naznačen time** što R^3 je fenil, koji može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, (C_1-C_4) -alkilamino, di $((C_1-C_4)$ -alkil)amino, $CONH_2$, CN , CF_3 i (C_1-C_4) -alkil- SO_2 -;

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

4. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 3, **naznačen time** što A se bira između $-CH_2-CH_2-CH_2-$ i $-Y-CH_2-CH_2-$, gdje se Y bira između O i NH, a Y je vezan na skupinu Het;

Het je piridindiilna ili tiazoldiilna skupina, od kojih svaka može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^5 ;

X je izravna veza;

R^1 i R^2 , zajedno sa skupinom N-CO koja ih nosi, tvore zasićeni ili nezasićeni, monociklički 4-eročlani do 7-eročlani prsten, koji, uz atom dušika u prstenu koji je dio skupine N-CO, može sadržavati jedan dodatni hetero član prstena, kojeg se bira između NR¹², O i S, gdje prsten kojeg tvore R^1 , R^2 i skupina N-CO koja ih nosi može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^8 ;

R^3 je fenil, koji može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, (C_1-C_4) -alkilamino, di $((C_1-C_4)$ -alkil)amino, $CONH_2$, CN , CF_3 i (C_1-C_4) -alkil- SO_2 -;

R^5 se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, (C_1-C_4) -alkiloksi- (C_1-C_2) -alkil-, OH, (C_1-C_4) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_4) -alkilmerkpto, NH_2 , (C_1-C_4) -alkilamino, di $((C_1-C_4)$ -alkil)amino, $((C_1-C_4)$ -alkil)- $CONH-$, $CONH_2$, CF_3 i (C_1-C_4) -alkil- SO_2 -;

R⁸ se bira između (C₁-C₄)-alkila i okso;

R¹² se bira između H i (C₁-C₄)-alkil-;

5

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

5. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** što

A se bira između -CH₂-CH₂-CH₂- i -Y-CH₂-CH₂-, gdje se Y bira između O i NH, a Y je vezan na skupinu Het;

10

Het je piridindiilna ili tiazoldiilna skupina, od kojih svaka može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R⁵;

X je izravna veza;

15

R¹ i R², zajedno sa skupinom N-CO koja ih nosi, tvore zasićeni ili nezasićeni, monociklički 4-eročlani do 7-eročlani prsten, koji, uz atom dušika u prstenu koji je dio skupine N-CO, može sadržavati jedan dodatni hetero član prstena, kojeg se bira između NR¹², O i S, gdje prsten kojeg tvore R¹, R² i skupina N-CO koja ih nosi može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R⁸;

20

R³ je fenil, koji može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, (C₁-C₄)-alkiloksi-(C₁-C₂)-alkil-, (C₁-C₄)-alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C₁-C₄)-alkilmerkpto, (C₁-C₄)-alkilamino, di((C₁-C₄)-alkil)amino, CONH₂, CN, CF₃ i (C₁-C₄)-alkil-SO₂-;

25

R⁵ se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, (C₁-C₄)-alkiloksi-(C₁-C₂)-alkil-, OH, (C₁-C₄)-alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C₁-C₄)-alkilmerkpto, NH₂, (C₁-C₄)-alkilamino, di((C₁-C₄)-alkil)amino, ((C₁-C₄)-alkil)-CONH-, CONH₂, CF₃ i (C₁-C₄)-alkil-SO₂-; R⁸ se bira između (C₁-C₄)-alkila i okso;

R¹² se bira između H i (C₁-C₄)-alkil-;

30

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

6. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** što

A se bira između -CH₂-CH₂-CH₂- i -Y-CH₂-CH₂-, gdje se Y bira između O i NH, a Y je vezan na skupinu Het;

35

Het je piridindiilna ili tiazoldiilna skupina, od kojih svaka može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R⁵;

X je izravna veza;

40

R¹ i R², zajedno sa skupinom N-CO koja ih nosi, tvore zasićeni ili nezasićeni, monociklički 4-eročlani do 7-eročlani prsten, koji, uz atom dušika u prstenu koji je dio skupine N-CO, može sadržavati jedan dodatni hetero član prstena, kojeg se bira između NR¹², O i S, gdje prsten kojeg tvore R¹, R² i skupina N-CO koja ih nosi može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R⁸;

45

R³ je fenil, supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, (C₁-C₄)-alkiloksi-(C₁-C₂)-alkil-, (C₁-C₄)-alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C₁-C₄)-alkilmerkpto, (C₁-C₄)-alkilamino, di((C₁-C₄)-alkil)amino, CONH₂, CN, CF₃ i (C₁-C₄)-alkil-SO₂-;

50

R⁵ se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, (C₁-C₄)-alkiloksi-(C₁-C₂)-alkil-, OH, (C₁-C₄)-alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C₁-C₄)-alkilmerkpto, NH₂, (C₁-C₄)-alkilamino, di((C₁-C₄)-alkil)amino, ((C₁-C₄)-alkil)-CONH-, CONH₂, CF₃ i (C₁-C₄)-alkil-SO₂-;

R⁸ se bira između (C₁-C₄)-alkila i okso;

R¹² se bira između H i (C₁-C₄)-alkil-;

55

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

7. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 5, **naznačen time** što

A se bira između -CH₂-CH₂-CH₂- i -Y-CH₂-CH₂-, gdje se Y bira između O i NH, a Y je vezan na skupinu Het;

60

Het je piridindiilna ili tiazoldiilna skupina, od kojih svaka može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R⁵;

X je izravna veza;

R^1 i R^2 , zajedno sa skupinom N-CO koja ih nosi, tvore zasićeni ili nezasićeni, monociklički 4-eročlani do 7-eročlani prsten, koji, uz atom dušika u prstenu koji je dio skupine N-CO, može sadržavati jedan dodatni hetero član prstena, kojeg se bira između NR¹², O i S, gdje prsten kojeg tvore R^1 , R^2 i skupina N-CO koja ih nosi može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^8 ;

R^3 je fenil, koji može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, (C₁-C₄)-alkiloksi-(C₁-C₂)-alkil-, (C₁-C₄)-alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C₁-C₄)-alkilmerkapt, (C₁-C₄)-alkilamino, di((C₁-C₄)-alkil)amino, CONH₂, CN, CF₃ i (C₁-C₄)-alkil-SO₂-;

R^5 se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila i CF₃;

R^8 se bira između (C₁-C₄)-alkila i okso;

R^{12} se bira između H i (C₁-C₄)-alkil-;

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

8. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 5 do 7, **naznačen time** što je Het piridindiilna skupina, koja može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^5 ;

ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.

9. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 2, **naznačen time** što ga se bira između

1-(3-(6-(2-fluorfenil)-piridin-3-il)propil)-1*H*-piridin-2-on,

1-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-on,

4-(3-(6-fenilpiridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-on,

1-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)pirolidin-2-on,

1-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2,6-dion,

1-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-on,

4-(3-(6-(2-klorfenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-on,

4-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-on,

4-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)tiomorfolin-3-on,

1-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)pirolidin-2,5-dion,

3-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-dion,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)pirolidin-2-on,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)pirolidin-2,5-dion,

3-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)imidazolidin-2,4-dion,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-on,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2-on,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)azepan-2-on,

4-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)-4*H*-1,4-tiazin-3-on,

3-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)imidazolidin-2,4-dion,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)piperidin-2,6-dion,

3-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)tiazolidin-2,4-dion,

1-(3-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-il)propil)azetidin-2-on,

1-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)-1*H*-piridin-2-on,

4-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)-4*H*-1,4-tiazin-3-on,

1-(2-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)piperidin-2-on,

1-(2-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)azetidin-2-on,

1-(2-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,

3-(2-(4-(4-fluorfenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2,4-dion,

3-(2-(6-(2-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)imidazolidin-2,4-dion,

1-(2-(5-(2-fluorfenil)piridin-2-iloksi)etil)pirolidin-2-on,

1-(2-(4-(4-fluorfenil)tiazol-2-ilamino)etil)pirolidin-2,5-dion,

1-(2-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirol-2,5-dion,

1-(2-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,

1-(2-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)-1*H*-piridin-2-on,

1-(2-(4-(4-fluorfenil)tiazol-2-ilamino)etil)imidazolidin-2-on,

3-(2-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)imidazolidin-2,4-dion,

3-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-dion,

3-(3-(6-(4-fluorfenil)piridin-3-il)propil)oksazolidin-2-on,

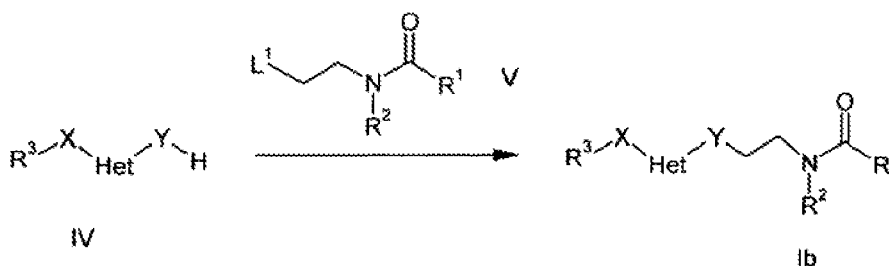
1-(2-(6-(3-klor-4-fluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,

1-(2-(6-(6-fluorpiridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,

1-(2-(6-(4-metiltiofen-2-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3,4,5-trifluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3-trifluormetoksifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(2-trifluormetoksifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 5 1-(2-(6-(6-metokspiridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(piridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-trifluormetoksifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(2,3-diklorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(2,4-difluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 10 1-(2-(6-(3,4-dimetoksifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-cijanofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3-cijanofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(naftalen-1-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 15 1-(2-(6-(3-acetilaminofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(2-trifluormetilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-trifluormetilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3,5-diklorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3,5-difluorometilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 20 1-(2-(6-(3,4-difluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3,5-difluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-tert-butilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-etoksifenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(2-fluorpiridin-3-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 25 1-(2-(6-(2,5-difluorfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-dimetilaminofenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3-klorpiridin-4-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(5-cijanotiofen-2-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(3,5-dimetilizoksazol-4-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 30 1-(2-(6-(3-fluorpiridin-4-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-fluor-2-metilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,
 1-(2-(6-(4-fluor-3-metilfenil)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion, te
 1-(2-(6-(pirimidin-5-il)piridin-3-iloksi)etil)pirolidin-2,5-dion,

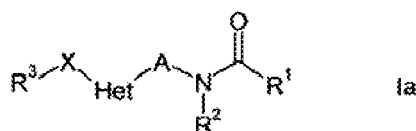
ili njihove fiziološki prihvatljive soli.

10. Postupak dobivanja spoja u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, ili njegove fiziološki prihvatljive soli, gdje A je $-Y-CH_2-CH_2-$ (spoj formule Ib), **naznačen time** što se sastoji u reakciji spoja formule IV sa spojem formule V,



gdje su Het, X, Y, R^1 , R^2 i R^3 definirani kao u patentnim zahtjevima 1 do 9, gdje, uz to, sve funkcionalne skupine mogu biti prisutne u zaštićenom obliku ili u obliku prekursorske skupine, a L^1 se može nukleofilno supstituirati izlaznom skupinom.

11. Spoj u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, ili njegova fiziološki prihvatljiva sol, **naznačen time** što je namijenjen upotrebi kao farmaceutsko sredstvo.
 12. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži djelotvornu dozu najmanje jednog spoja u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, i/ili njegove fiziološki prihvatljive soli, i farmaceutski prihvatljivu podlogu.
 13. Upotreba spoja formule Ia,



u kojoj

A se bira između $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ i $-\text{Y}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, gdje sve skupine CH_2 mogu biti supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^4 , te gdje se Y bira između O, S i NR^{11} , a Y je vezan na skupinu Het;

Het je piridindiilna ili tiazoldiilna skupina, od kojih svaka može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^5 ;

X je izravna veza;

R^1 i R^2 se međusobno neovisno bira između $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alkila, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -alkenila, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -alkinila, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -cikloalkil- C_nH_{2n-} , fenil- C_nH_{2n-} , naftalenil- C_nH_{2n-} i heteroaril- C_nH_{2n-} , a R^2 može uz to biti vodik, gdje svaka od $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -alkilnih, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -cikloalkilnih, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -alkenilnih i $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -alkinilnih skupina može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^6 , svaka od skupina C_nH_{2n} može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između fluora i (C_1-C_4) -alkila, a svaka od fenilnih, naftalenilnih i heteroarilnih skupina može međusobno neovisno biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^7 , ili R^1 i R^2 , zajedno sa skupinom N-CO koja ih nosi, tvore 4-eročlani do 10-eročlani, monociklički ili biciklički, zasićeni ili nezasićeni prsten, koji, uz atom dušika u prstenu koji je dio skupine N-CO, može sadržavati jedan ili dva dodatna hetero člana prstena, koje se bira između N, NR^{12} , O, S, SO i SO_2 , koji mogu biti isti ili različiti, uz uvjet da dva člana prstena iz niza O, S, SO i SO_2 ne mogu biti prisutni na susjednim položajima u prstenu, gdje prsten kojeg tvore R^1 , R^2 i skupina N-CO koja ih nosi može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata R^8 ;

R^3 se bira između fenila, naftalenila i heteroarila, od kojih svaki može biti supstituiran s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_6) -alkila, (C_1-C_6) -alkiloksi- (C_1-C_6) -alkil-, OH, (C_1-C_6) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_3) -alkilendioksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_6) -alkilmerkapt, NH_2 , (C_1-C_6) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CONH-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)- SO_2NH -, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH $_2$, CN, CF_3 , $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)NHSO $_2$ -, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)NSO $_2$ -, H $_2$ NSO $_2$ - i (C_1-C_6) -alkil-SO $_2$ -;

R^4 se bira između (C_1-C_6) -alkil, fluora i okso;

R^5 se bira između halogena, (C_1-C_6) -alkila, fenil- C_nH_{2n-} , (C_1-C_6) -alkiloksi- (C_1-C_3) -alkil-, OH, (C_1-C_6) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_6) -alkilmerkapt, NH_2 , (C_1-C_6) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH $_2$, CN, CF_3 , H $_2$ NSO $_2$ -, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)NHSO $_2$ -, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)NSO $_2$ - i (C_1-C_6) -alkil-SO $_2$ -, gdje fenilna skupina može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, CF_3 i (C_1-C_4) -alkiloksi;

R^6 se bira između fluora, OH, okso, (C_1-C_6) -alkiloksi, (C_1-C_6) -alkilmerkapt, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH $_2$, CN i CF_3 ;

R^7 se bira između halogena, (C_1-C_6) -alkila, (C_1-C_6) -alkiloksi- (C_1-C_3) -alkil-, OH, (C_1-C_6) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_3) -alkilendioksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_6) -alkilmerkapt, NH_2 , (C_1-C_6) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH $_2$, CN, CF_3 , SF $_5$, H $_2$ NSO $_2$ -, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)NHSO $_2$ -, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)NSO $_2$ - i (C_1-C_6) -alkil-SO $_2$ -;

R^8 se bira između halogena, (C_1-C_6) -alkila, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} , fenil- C_nH_{2n-} , heteroaril- C_nH_{2n-} , (C_1-C_6) -alkiloksi- (C_1-C_3) -alkil-, OH, okso, (C_1-C_6) -alkiloksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_3) -alkilendioksi, koji može biti supstituiran s jednim ili više atoma fluora, (C_1-C_6) -alkilmerkapt, NH_2 , (C_1-C_6) -alkilamino, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)amino, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CONH-, di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)aminokarbonil-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkiloksi)karbonil-, COOH, CONH $_2$, CN, CF_3 , SF $_5$, H $_2$ NSO $_2$ - i (C_1-C_6) -alkil-SO $_2$ -, gdje sve fenilne i heteroarilne skupine mogu biti međusobno neovisno supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, CF_3 i (C_1-C_4) -alkiloksi;

R^{11} se bira između vodika, (C_1-C_6) -alkila, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} , fenil- C_nH_{2n-} , heteroaril- C_nH_{2n-} , $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CO-, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} -CO-, fenil- C_nH_{2n-} -CO- i heteroaril- C_nH_{2n-} -CO-, gdje sve fenilne i heteroarilne skupine mogu biti supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C_1-C_4) -alkila, CF_3 i (C_1-C_4) -alkiloksi;

R^{12} se bira između vodika, (C_1-C_6) -alkila, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} , fenil- C_nH_{2n-} , heteroaril- C_nH_{2n-} , $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-CO-, (C_3-C_7) -cikloalkil- C_nH_{2n-} -CO-, fenil- C_nH_{2n-} -CO-, heteroaril- C_nH_{2n-} -CO-, $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkil)-O-CO- i fenil- C_nH_{2n-} -O-

CO-, gdje sve fenilne i heteroarilne skupine mogu biti supstituirane s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, CF₃ i (C₁-C₄)-alkiloksi;

5 R¹³ se bira između vodika, (C₁-C₄)-alkila i fenil-C_nH_{2n-}, gdje fenilna skupina može biti supstituirana s jednim ili više istih ili različitih supstituenata, koje se bira između halogena, (C₁-C₄)-alkila, CF₃ i (C₁-C₄)-alkiloksi, gdje su sve skupine R¹³ međusobno neovisne i mogu biti iste ili različite;

10 heteroaril je 5-eročlana do 10-eročlana, monociklička ili biciklička aromatska skupina, koja sadrži jedan ili više istih ili različitih hetero članova prstena, koje se bira između N, NR¹³, O i S;

n je 0, 1, 2 ili 3, gdje su svi brojevi n međusobno neovisni i mogu biti isti ili različiti;

15 u bilo kojem od njegovih stereoizomernih oblika ili smjesi stereoizomernih oblika u bilo kojem omjeru, ili njegova fiziološki prihvatljiva sol, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen proizvodnji medikamenta za stimuliranje ekspresije NO sintaze iz endotela.

20 14. Upotreba spoja u skladu s patentnim zahtjevom 13, ili njegove fiziološki prihvatljive soli, **naznačena time** što je navedeni spoj namijenjen proizvodnji medikamenta za liječenje kardiovaskularnih bolesti, stabilne ili nestabilne angine pektoris, koronarne bolesti srca, bolesti koronarnih arterija, Prinzmetalove angine, akutnog koronarnog sindroma, insuficijencije srca, zatajenja srca, infarkta miokarda, inzulta, tromboze, okluzivne bolesti perifernih arterija, disfunkcije endotela, ateroskleroze, restenoze, oštećenja endotela nakon PTCA, hipertenzije, esencijalne hipertenzije, plućne hipertenzije, sekundarne hipertenzije, renovaskularne hipertenzije, kroničnog glomerulonefritisa, erektilne disfunkcije, ventrikularne aritmije, dijabetesa, komplikacija dijabetesa, nefropatije, retinopatije, angiogeneze, bronhijalne astme, kroničnog zatajenja bubrega, ciroze jetre, osteoporoze, ograničene sposobnosti pamćenja ili ograničene sposobnosti učenja, ili za smanjivanje rizika od kardiovaskularnih pojava kod žena u postmenopauzi ili nakon unosa kontraceptiva.

25 15. Upotreba u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 13 do 14, **naznačena time** što je spoj formule Ia spoj formule I, u skladu s bilo kojim od patentnih zahtjeva 1 do 9, ili njegova fiziološki prihvatljiva sol.