



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-106440

54. TÍTULO

Derivados de imidazol utilizados como inhibidores de TAF1a.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 401/1

71. SOLICITANTE

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

DOMICILIO

Frankfurt, Alemania

74. APODERADO

Luis Patiño Leyra

22. BOGOTÁ, D. C., 20 de octubre de 2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

22-NOV-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Brüningstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: Fax
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KALLUS Christopher

Dirección: Gotenstrasse 1,

Nacionalidad o Domicilio: 65929 Frankfurt, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003630

Fecha Abril 7 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/105781 A1

Fecha Noviembre 10, 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE TAFIa.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/06

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Abril 22 de 2004

(31) Numero de Solicitud

10 2004 020 186.2

Comprobante de pago No. 06 - 80,675

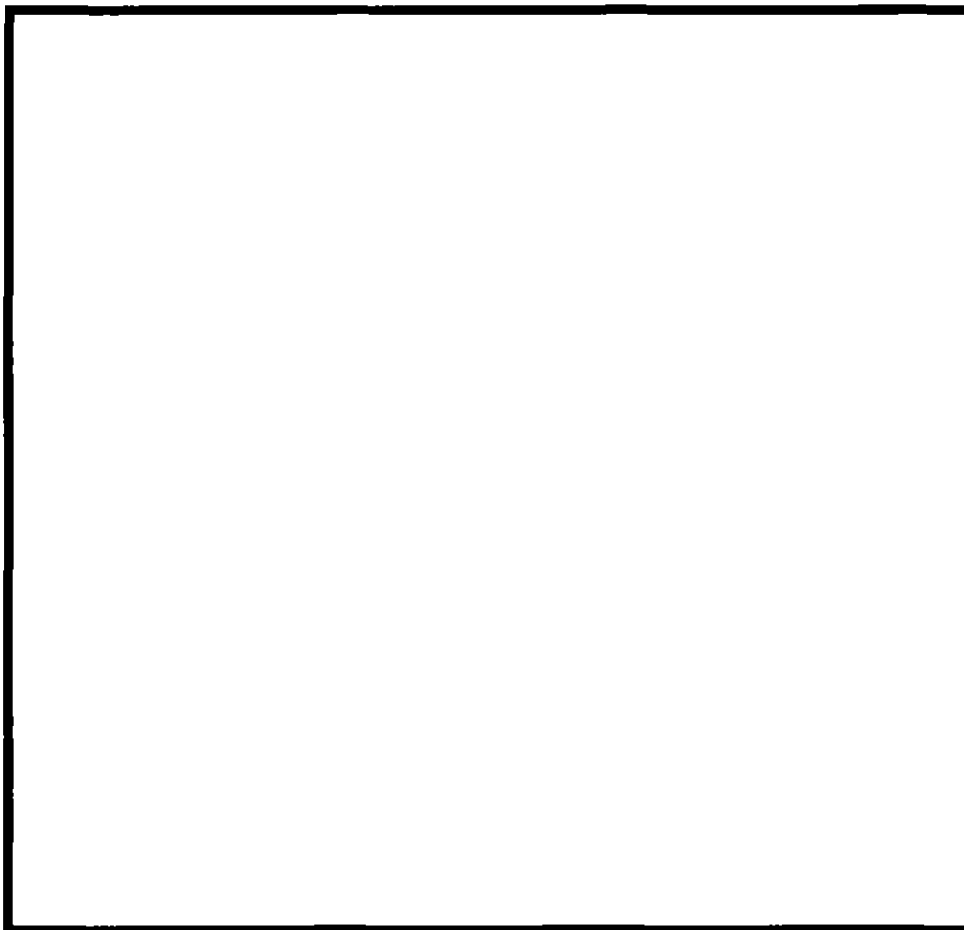
Fecha Octubre 18 de 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 de Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
HEITSCH Holger	Castellumstrasse 52,	55252 Mainz-Kastel, Alemania
LINDENSCHMIDT Andreas	Brahmsstrasse 4,	65812 Bad Soden, Alemania
GRUENEBERG Sven	Heingraben 11,	65779 Kelkheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Formulario No. PCT/RO/101 correspondiente a la solicitud de patente internacional, con su traducción al castellano.

Formulario PCT/IB/304 concerniente a la transmisión del documento de prioridad.

Formulario PCT/IB/306 referente a la notificación de un cambio.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106440-00000-0000
Fec: 2006-10-20 16:24:02 Dep. 2020 NUECREACIONES
No. 11 PATENTE
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 200

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 80,675
FECHA : OCTUBRE 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN B	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-A	53372075	18/10/2006	1,053,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 58171

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned, acting on behalf of and representing of domiciled in, hereby appoint(s) LUIS PATIÑO LEYVA and/or GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

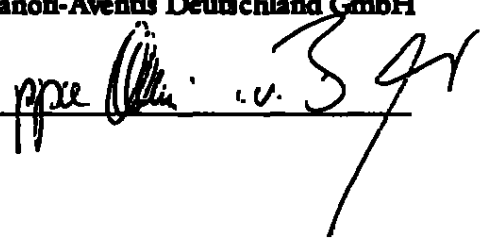
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties; and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

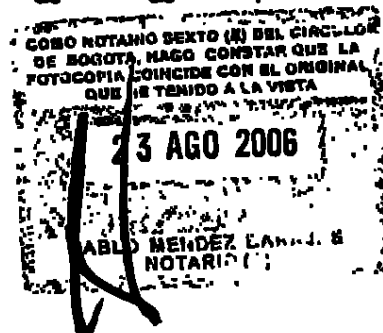
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus trasposos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de



Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

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

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

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

wurden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

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

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

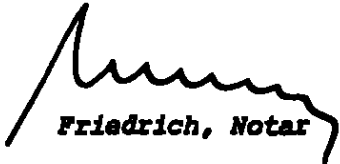
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005

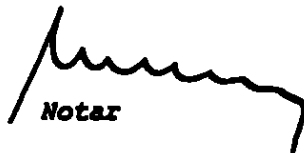


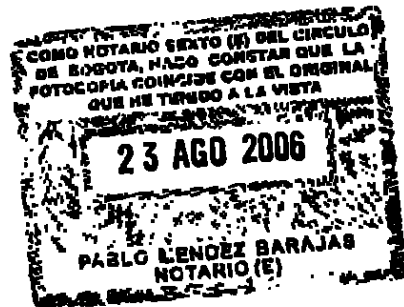

Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR


Notar





APOSTILLE

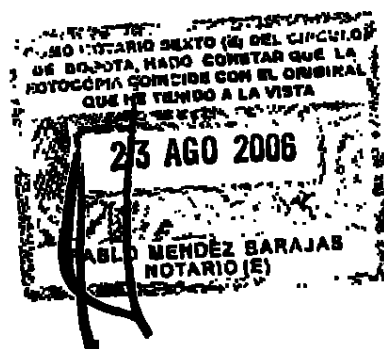
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

- | | |
|---|------------------|
| 5. in Frankfurt/Main | 6. am 05.12.05 |
| 7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts | |
| 8. unter Nr. 91 Ea A 9637 | |
| 9. Siegel/Stempel | 10. Unterschrift |

I.A. Simon





Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

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

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

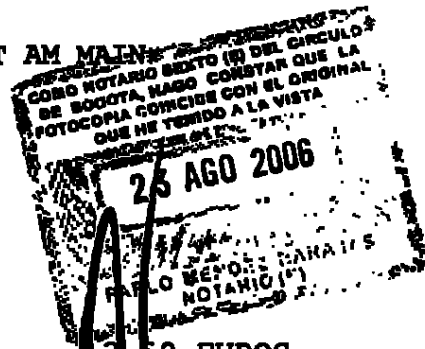
Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)



Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos

I.V.A. 16%

3,60 EUROS

13,-- EUROS

4,24 EUROS

Total: 30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

APOSTILLA

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

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

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main
6. El día: 05.12.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: Por encargo: Simon

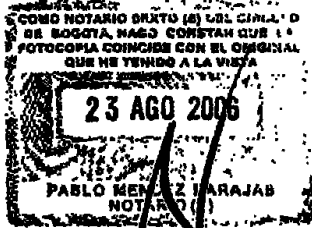


ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Rem. 2483 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 DIC 27 P 12:03
JEFE DELEGACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145
Adolf Watzke
CITA FIRMARARELE EN EL
DOCUMENTO DESEMPESA
LAS FUNCIONES INDICADAS



DEAL. 1000. 1000. 1000.

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder, y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

**Certification
Companies**

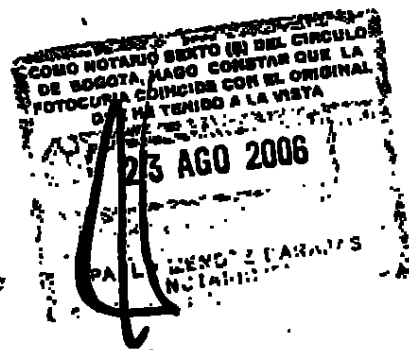
The undersigned Klaus Peter Friedrich certifies that the preceding signatures reading Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day of May 2006




Friedrich, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



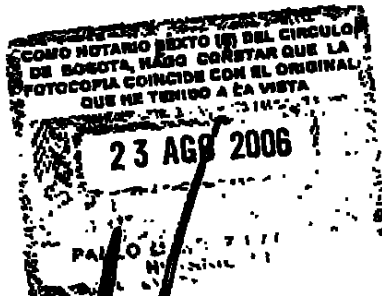
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



I.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de lo cual doy testimonio.

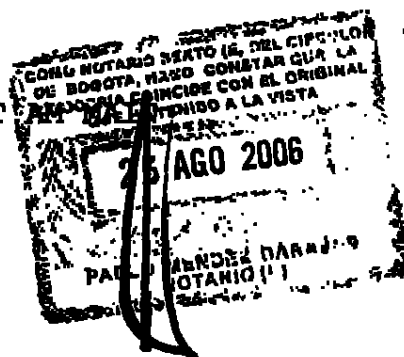
Firmado en

Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT

(Firma y Sello Oficial)



[Apostilla en Alemán fechada el 22.05.06 que legaliza la firma del Notario Friedrich bajo el No. 91 Ea A 4735]

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDOZ

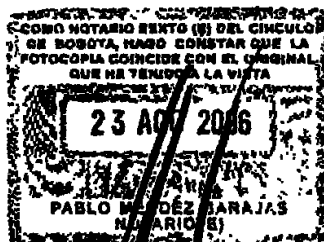
Traductor Oficial

19 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1962
Miguel Ronder
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO:
2006 MAR 18 A 10:59
Jefe de Legalizaciones
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/105781 A1

(51) Internationale Patentklassifikation²: C07D 401/06,
401/14, 409/14, 417/06, A61K 31/435, 31/41, A61P 7/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003630

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. April 2005 (07.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 020 186.2 22. April 2004 (22.04.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KALLUS, Christo-
pher [DE/DE]; Gotenstrasse 1, 65929 Frankfurt (DE).
HEITSCH, Holger [DE/DE]; Castellumstrasse 52, 55252
Mainz-Kastel (DE). LINDENSCHMIDT, Andreas
[DE/DE]; Brahmstrasse 4, 65812 Bad Soden (DE).
GRUENERBERG, Sven [DE/DE]; Heingraben 11, 65779
Kelkheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

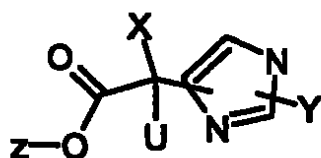
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES USED AS TAFIA INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IMIDAZOL-DERIVATE ALS TAFIA-INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), which
are inhibitors of the activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor.
The compounds of formula (I) are suited for producing medicaments for
the prevention and treatment of diseases accompanied by thromboses, em-
bolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel
(I), die Inhibitoren von aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse In-
hibitor sind. Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Therapie von Er-
krankungen, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

WO 2005/105781 A1

IMIDAZOL-DERIVATE ALS TAFIA-INHIBITOREN

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I, die das Enzym TAFIa (aktivierter Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse Inhibitor) inhibieren, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Das Enzym TAFIa entsteht beispielsweise durch Thrombinaktivierung aus dem Thrombin-aktivierbaren-Fibrinolyse-Inhibitor-Zymogen (TAFI). Das Enzym TAFI wird auch als Plasma Procarboxypeptidase B, Procarboxypeptidase U oder als Procarboxypeptidase R bezeichnet und ist ein Carboxypeptidase B ähnliches Proenzym (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, Seiten 2511 – 2518).

Während einer Gerinnungsbildung wird Thrombin als das Endprodukt der Koagulationskaskade generiert und induziert die Konversion von löslichem Plasmafibrinogen zu einer unlöslichen Fibrinmatrix. Gleichzeitig aktiviert Thrombin den endogenen Fibrinolyse-Inhibitor TAFI. Aktiviertes TAFI (TAFIa) entsteht also während der Thrombusbildung und der Lyse aus dem Zymogen TAFI unter der Einwirkung von Thrombin, Thrombomodulin im Komplex mit Thrombin verstärkt diesen Effekt etwa 1250 fach. TAFIa spaltet basische Aminosäuren am carboxy-Ende der Fibrinfragmente. Der Verlust der carboxy-terminalen Lysine als Bindestellen für Plasminogen führt dann zu einer Inhibition der Fibrinolyse. Effektive Inhibitoren von TAFIa verhindern den Verlust dieser hoch affinen Lysin-Bindungsstellen für Plasminogen und unterstützen auf diese Weise die endogene Fibrinolyse durch Plasmin: TAFIa Inhibitoren wirken profibrinolytisch.

Um die Hämostase im Blut aufrechtzuerhalten, haben sich Mechanismen ausgebildet, die zur Blutgerinnung und zur Auflösung von Gerinnseln führen; diese stehen in einem Gleichgewicht. Wenn ein gestörtes Gleichgewicht die Koagulation begünstigt, entsteht Fibrin in größeren Mengen, so dass pathologische Vorgänge der Thrombusbildung zu schweren Krankheitsbildern im Menschen führen können.

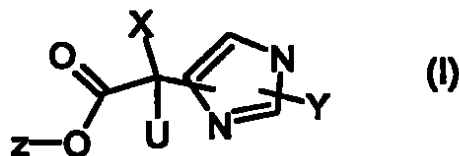
Genauso wie eine überschließende Koagulation zu schwerwiegenden thrombotisch bedingten Krankheitsbildern führen kann, besitzt eine antithrombotische Behandlung

das Risiko von nicht erwünschten Blutungen durch eine Störung der Bildung eines
notwendigen hämostatischen Pfropfs. Die Hemmung von TAFIa verstärkt – ohne die
Koagulation und die Plättchenaggregation zu beeinflussen – die endogene Fibrinolyse
d.h. das gestörte Gleichgewicht wird zugunsten der Fibrinolyse verschoben. So kann
5 sowohl dem Aufbau eines klinisch relevanten Thrombus entgegengewirkt, als auch die
Lyse eines schon bestehenden Gerinnsels verstärkt werden. Andererseits wird der
Aufbau eines hämostatischen Pfropfs nicht beeinträchtigt, sodass eine
Blutungsdiathese eher nicht zu erwarten ist (Bouma et al., J. Thrombosis and
Haemostasis, 1, 2003, Seiten 1566 – 1574).

10 Inhibitoren von TAFIa sind bereits in den internationalen Anmeldungen WO03/013526
und WO03/061653 beschrieben worden.

Die erfindungsgemäßen TAFIa Inhibitoren eignen sich für eine prophylaktische als
15 auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen, die an Erkrankungen leiden,
die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen
einhergehen. Sie eignen sich sowohl für eine akute als auch für eine Langzeittherapie.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



20 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder
Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches
Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- U für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 - 3) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
 - 4) Fluor,
 - 5) $-O-CF_3$ oder
 - 6) $-CF_3$ steht,

X für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

- 5 A1 für 1) $-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, oder
2) $-O-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

steht

- 10 A2 für 1) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring mindestens ein N-Atom enthält und durch eine Aminogruppe substituiert ist und zusätzlich unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, Halogen, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert sein kann,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- NH_2 oder
3) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl- NH_2 , steht,

15 Y für 1) den Rest der Formel III



steht, wobei

- 20 a) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen steht, worin Cycloalkyl oder Alkinylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R_1 substituiert ist,
A4 für $-N(R_2)_2$ steht, worin R_2 wie unten definiert ist und die Bedeutung der beiden R_2 -Reste unabhängig voneinander ist,
A5 wegfällt, o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, und
R₁₀ für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht,
25 b) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R_1 substituiert ist,
A4 für $-N(R_2)$ steht, und
A5 für a1) $-C(O)-R_3$,
30 a2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet,

5 c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 8 Ringatomen steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

wobei A5 an das N-Atom von A3 gebunden ist,

10 o die ganze Zahl Null bedeutet und

p die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder

d) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

15 A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

20 e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het ein 4- bis 15-gliedriger Het-Ring ist und Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch =O oder R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet ,

p die ganze Zahl 1 und

25 r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für $-O-$ steht,

A5 für $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig

30 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

o und p die ganze Zahl 1 bedeuten und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

g) $-\text{CH}-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$,

wobei R1 für

a) $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkyl}-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$,

$-\text{CF}_3$, $=\text{O}$, $-\text{O}-\text{CF}_3$ oder Halogen substituiert ist,

b) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring,

c) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,

d) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkyl}-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$,

e) $-\text{CF}_3$,

f) $-\text{O}-\text{CF}_3$ oder

g) Halogen steht,

wobei R2 für

a) $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) $-(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-\text{CF}_3$ oder

e) Wasserstoffatom steht,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_{10})$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl,

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom steht, oder

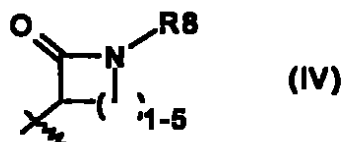
R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie

gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, der zusätzlich zu dem

Stickstoffatom noch ein bis zwei zusätzliche Heteroatome aus der Reihe

Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann,

Y für 2) den Rest der Formel IV,



wobei R8 für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

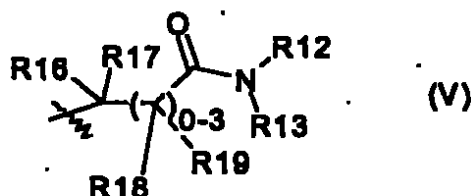
b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom steht,

5 Y für 3) den Rest der Formel V,



steht, wobei für den Fall a)

R12 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

10 2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

15 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und

R13 für 1) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

20 2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

wobei für den Fall b)

25 R12 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

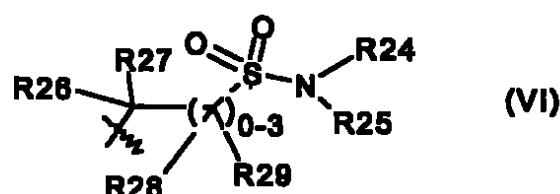
3) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-Het}$ steht, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und R13 für $-\text{CH(R8)-R9}$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander $-(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ oder Het bedeuten, worin Het und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-\text{O-(}C_1-C_4\text{)-Alkyl}$ oder R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) Halogen,
- 4) $-\text{OH}$,
- 5) $-\text{NH}_2$,
- 6) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-(}C_6-C_{14}\text{)-Aryl}$, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder
- 7) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-Het}$, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R16 und R17 oder R18 und R19 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen, oder Y für 4) den Rest der Formel VI,



steht, wobei

R24 und R25 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,
- 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder
- 5) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom noch ein bis zwei zusätzliche Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann,

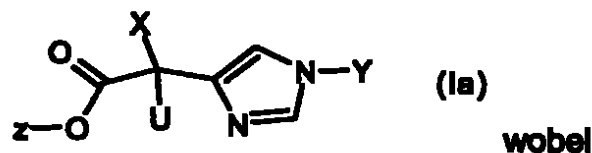
R26, R27, R28 und R29 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) Halogen,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂,
- 6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder
- 7) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R26 und R27 oder R28 und R29 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen,

- Z für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)-Alkyl$,
 - 3) $-(C_1-C_6)-Alkyl-OH$,
 - 4) $-(C_0-C_4)-Alkyl-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$,
 - 5) $-(C_1-C_{10})-Alkyl-O-C(O)-O-R_1$,
 - 6) $-(CH_2)_r-(C_6-C_{14})-Aryl$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist und r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder
 - 7) $-(CH_2)_s-Het$, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist und s die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia,



- U für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)-Alkyl$,
 - 3) $-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$,
 - 4) Fluor,
 - 5) $-O-CF_3$ oder
 - 6) $-CF_3$ steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

- A1 für
- 1) $-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, oder
 - 2) $-O-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

steht

- A2 für
- 1) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazoliny, Benzimidazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl,

4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinolidiny, Chromanyl, Chromenyl,
 Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl,
 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,
 Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny
 5 (Benzimidazolyl), Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl,
 Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny,
 Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl,
 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Pyrimidiny,
 Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny,
 Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny,
 Pteridiny, Puryny, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny,
 Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl,
 Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny,
 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny,
 15 Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadiaziny, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-
 Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolyl, Thienothiazolyl,
 Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thiomorpholiny, Triaziny, 1,2,3-
 Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl
 und worin der Het-Ring durch eine Aminogruppe substituiert ist und
 20 zusätzlich unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein -
 (C₁-C₃)-Alkyl, Halogen, -CF₃ oder -O-CF₃ substituiert sein kann,
 2) -(C₁-C₆)-Alkyl-NH₂ oder
 3) -(C₃-C₈)-Cycloalkyl-NH₂, steht,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

- 25 a) A₃ für -(C₃-C₈)-Cycloalkyl oder -(C₂-C₆)-Alkinylen steht, worin
 Cycloalkyl oder Alkinylen unsubstituiert oder unabhängig
 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R₁ substituiert ist,
 A₄ für -N(R₂)₂- steht, worin R₂ wie unten definiert ist und die
 Bedeutung der beiden R₂-Reste unabhängig voneinander ist,
 30 A₅ wegfällt und

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

- b) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für $-N(R_2)-$ steht, und

A5 für a)1) $-C(O)-R_3$,

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet,

- c) A3 für cyclisches Amin aus der Gruppe Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane oder Azocane steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

wobei A5 an das N-Atom von A3 gebunden ist,

o die ganze Zahl Null bedeutet und

p die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder

- d) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

- e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch =O oder R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

- f) A3 für $-(CH_2)_q(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für -O- steht,

A5 für $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

o und p die ganze Zahl 1 bedeuten und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

- g) $-CH(Phenyl)-Phenyl$,

wobei R1 für

- a) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl- $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, $-CF_3$, $=O$, $-O-CF_3$ oder Halogen substituiert ist,

- b) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het wie oben definiert ist,

- c) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,

- e) $-CF_3$,

- f) $-O-CF_3$ oder

- g) Halogen steht,

wobei R2 für

- a) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-CF_3$ oder

e) Wasserstoffatom steht,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_{10})$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom stehen, oder

5 R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen ausgewählt aus der Gruppe Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Oxazol, Piperazin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol,

Y für 2) den Rest der Formel IV steht, wobei die Formel IV eine Verbindung aus der Gruppe Azetidin-2-on, Pyrrolidin-2-on, Piperidin-2-on, Azepan-2-on und Azocan-2-on ist und am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist, wobei R8 für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

25 c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom steht,

Y für 3) den Rest der Formel V, wobei für den Fall a)

- R12 für
- 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
 - 2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
 - 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
 - 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und
- R13 für
- 1) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder
 - 2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Alkyl und Het wie oben definiert sind und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder
- für den Fall b)
- R12 für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
 - 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
 - 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht und

R13 für -CH(R8)-R9 steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander -
(C₆-C₁₄)-Aryl oder Het bedeuten, worin Het und Aryl jeweils wie
oben definiert sind und unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch -O-(C₁-C₄)-Alkyl oder
5 R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach
10 durch R1 substituiert ist,
- 3) Halogen,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂.
- 6) -(C₀-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben
15 definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,
oder
- 7) -(C₀-C₃)-Alkyl-Het, worin Alkyl und Het wie oben definiert ist und
jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei-
0 oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R16 und R17 oder R18 und R19 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an
das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen aus der
Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder

Y für 4) den Rest der Formel VI, steht, wobei

R24 und R25 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) -(C₁-C₆)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach
25 durch R1 substituiert ist,
- 3) -(C₀-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben
30 definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

5) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen aus der Gruppe Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Oxazol, Piperazin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol,

R26, R27, R28 und R29 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,

3) Halogen,

4) -OH,

5) -NH₂,

6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

7) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R26 und R27 oder R28 und R29 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

Z für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)-\text{Alkyl}$,

3) $(C_3-C_6)-\text{Cycloalkyl}$,

4) $-(C_1-C_{10})-\text{Alkyl-O-C(O)-O-R}_1$,

5) $-(CH_2)_r-(C_6-C_{14})-\text{Aryl}$, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist und r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

6) $-(CH_2)_s-\text{Het}$, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist und s die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, steht.

15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia, wobei U für Wasserstoffatom, $-\text{CF}_3$, Fluor oder $-\text{CH}_3$ steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin m die ganze Zahl 1 bedeutet,

A1 für 1) $-(CH_2)-$,

2) $-\text{O}-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder

3) kovalente Bindung steht,

A2 für 1) Aminopyridyl, worin Aminopyridyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)-\text{Alkyl}$, Halogen oder $-\text{CH}_3$ substituiert ist,

2) Amino-thiazolyl, worin Amino-thiazolyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)-\text{Alkyl}$, Halogen oder $-\text{CH}_3$ substituiert ist,

3) $-(C_1-C_3)-\text{Alkyl-NH}_2$ oder

4) $-(C_3-C_8)-\text{Cycloalkyl-NH}_2$, steht,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

a) A3 für $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$ oder $-(C_2-C_6)\text{-Alkinylen}$ steht, worin Cycloalkyl oder Alkinylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R_1 substituiert ist,

A4 für $-N(R_2)_2-$ steht, worin R_2 wie unten definiert ist und die Bedeutung der beiden R_2 -Reste unabhängig voneinander ist, A5 wegfällt, o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, und R_{10} für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ oder Phenyl steht,

b) A3 für $-(C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl}$ steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R_1 substituiert ist,

A4 für $-N(R_2)-$ steht, und

A5 für a)1) $-C(O)-R_3$,

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet,

c) A3 für cyclisches Amin mit 3 bis 8 Ringatomen steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

wobei A5 an das N-Atom von A3 gebunden ist,

o die ganze Zahl Null bedeutet und

p die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder

d) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

- e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het Pymolidin, Benzothiophen oder Piperidin ist, welches unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch =O oder R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet ,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

- f) A3 für $-(CH_2)_q$ -Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für -O- steht,

A5 für Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

o und p die ganze Zahl 1 bedeuten und

q die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet,

wobei R1 für

- a) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

b) Triazolyl oder Pyridinyl,

c) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,

e) $-CF_3$,

f) $-O-CF_3$,

g) Fluor oder

h) Chlor steht

wobei R2 für

- a) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-CF_3$ oder
- e) Wasserstoffatom steht,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom stehen, oder

R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring der sich von Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazoln, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazoln, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Oxazol, Piperazin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol ableitet,

Y für 2) den Rest der Formel IV ausgewählt aus der Gruppe Azetidin-2-on, Pyrrolidin-2-on oder Piperidin-2-on, wobei der Rest am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist, wobei R8 für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) Wasserstoffatom oder
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

Y für 3) den Rest der Formel V, wobei für den Fall a)

R12 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl
5 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder
dreifach durch R1 substituiert ist, oder
3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1
substituiert ist, und

R13 für 1) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder
dreifach durch R1 substituiert sind, oder
2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Pyridyl steht, worin Alkyl und Pyridyl jeweils
15 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder
dreifach durch R1 substituiert sind, oder

für den Fall b)

R12 für 1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
20 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1
substituiert ist, oder
4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Pyridyl steht, worin Alkyl und Pyridyl jeweils
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder
25 dreifach durch R1 substituiert sind, und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander
Phenyl oder Pyridyl bedeuten, worin Phenyl oder Pyridyl jeweils
unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder
dreifach durch $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder R1 substituiert sind, und

30 R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig
voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) Fluor,
- 4) $-OH$,
- 5) $-NH_2$ oder
- 6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen oder

10 Y für 4) den Rest der Formel VI, steht, wobei R24 und R25 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder
- 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen, oder

20 R26, R27, R28 und R29 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) Fluor,
- 4) $-OH$,
- 5) $-NH_2$ oder
- 6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, und

30 Z für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia, wobei
U für Wasserstoffatom steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin
m die ganze Zahl 1 bedeutet,

5 A1 für $-\text{CH}_2-$ steht,

A2 für Aminopyridyl, worin Aminopyridyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen oder $-\text{CH}_3$
substituiert ist,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

10 a) A3 für $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und
A4 und A5 wegfallen,

b) A3 für $-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{-Akinylen}$, worin Akinylen unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und A4 und A5
15 wegfallen,

c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 8 Ringatomen steht, worin cyclisches
Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach
durch R1 substituiert ist, und A4 und A5 wegfallen,

d) A3 für $-(\text{CH}_2)_q\text{-Phenyl}$ steht, worin Phenyl unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
20 A4 für $-\text{N}(\text{R}_2)-$ steht, worin R2 wie unten definiert ist,

A5 für a)1) $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_3$,

a)2) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_4)-\text{R}_5$,

a)3) $-(\text{SO}_2)-\text{R}_6$ oder

25 a)4) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, oder 2 bedeutet,

e) A3 für $-(\text{CH}_2)_r\text{-Het}$ steht, worin Het ein Pyrrolidin oder Piperidin ist,

30 welches unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach
durch R1 substituiert ist,

A4 entfällt und A5 wie unter d) definiert ist, wobei A5 an das Stickstoffatom von A3 gebunden ist,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$ steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für $-\text{O}-$ steht,

A5 für Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

wobei R1 für

a) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ substituiert ist,

b) Triazolyl oder Pyridinyl,

c) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,

d) $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$,

e) $-\text{CF}_3$,

f) $-\text{O-CF}_3$,

g) Fluor oder

i) Chlor steht,

wobei R2 für Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkyl}$ steht, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) Wasserstoffatom, oder

d) $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) Wasserstoffatom oder,
- d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

Y für 2) den Rest eines Pyrrolidin-2-on steht, wobei der Rest am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist, wobei R8 für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- c) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

Y für 3) den Rest der Formel V, wobei

R12 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Phenyl oder Pyridyl bedeuten, worin Pyridyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist, oder

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, und

Z für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl-OH,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

5) $-(C_1-C_{10})$ -Alkyl-O-C(O)-O- (C_3-C_6) -Cycloalkyl steht.

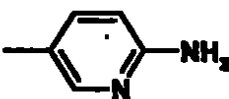
10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel Ia, wobei

U für Wasserstoffatom steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin

m die ganze Zahl 1 bedeutet,

A1 für $-CH_2-$ steht,

15 A2 für den Rest  steht, welcher unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, J oder $-CH_3$ substituiert ist,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

a) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und A4 und A5 wegfallen,

b) A3 für $-(C_2-C_4)$ -Akinylen, worin Akinylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 und A5 wegfallen,

25 c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 6 Ringatomen steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und A4 und A5 wegfallen,

d) A3 für $-(CH_2)_q$ -Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für $-N(R_2)-$ steht, worin R_2 wie unten definiert ist,

A5 für a)1) $-C(O)-R_3$,

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet,

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, oder 2 bedeutet,

e) A3 für $-(CH_2)_r-Het$ steht, worin Het ein Pyrrolidin oder Piperidin ist,

welches unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist,

A4 entfällt und A5 wie unter d) definiert ist, wobei A5 an das Stickstoffatom von A3 gebunden ist,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-CH_2-Phenyl$ steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist,

A4 für $-O-$ steht,

A5 für Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist,

wobei R_1 für

a) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)-Alkyl$ substituiert ist,

b) Pyridyl oder Tetrazolyl,

c) $-(C_1-C_4)-Alkyl$,

d) $-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$,

e) $-CF_3$,

f) $-O-CF_3$,

g) Fluor oder

h) Chlor steht,

wobei R2 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_3)$ -Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

5 a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

10 c) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

15 b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) Wasserstoffatom oder

d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

Y für 2) den Rest eines Pyrrolidin-2-on steht, wobei der Rest am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist,

wobei R8 für Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

Y für 3) den Rest der Formel V steht, wobei

R12 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, worin Alkyl

25 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Phenyl oder Pyridyl bedeuten, worin Pyridyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

30

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist, oder
- 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, und

Z für Wasserstoffatom steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel Ia aus der Reihe

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-methylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-Isopropylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-cyclopropyl-methylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-2-hydroxy-ethylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure-Isopropylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-phenyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-benzoyl-piperidin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-3-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-diphenylacetyl-piperidin-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-phenylacetyl-piperidin-3-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-phenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[1-(4'-methyl-biphenyl-3-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-benzoyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-benzhydryl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1,1-dioxo-1H-1,6-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-phenoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-phenoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-prop-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(benzhydryl-methyl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(4-chloro-phenyl)-phenyl-methyl]-carbamoyl]-methyl-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl)-carbamoyl]-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(3-propyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-propyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-phenethyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-benzyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-vinyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-[1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 25 3-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-[1-[(4-chloro-phenyl)-phenyl-methyl]-carbamoyl]-methyl-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(3-tert-butyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(3-benzyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure oder
 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester.

Unter dem Begriff „(C₁-C₆)-Alkyl“ oder „(C₁-C₁₀)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 6 Kohlenstoffatome oder 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutan, Neohexyl, Heptyl, Octanyl, Nonanyl oder Decanyl.

Unter dem Begriff „(C₀-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen. „C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „(C₁-C₁₀)-Alkyl“ werden auch Kohlenwasserstoffreste verstanden wie

„(C₂-C₁₀)-Alkenylen“, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge 1, 2 oder 3 Doppelbindungen aufweisen, beispielsweise Ethenylen, Propenylen, Iso-Propenylen, Iso-Butenylen oder Butenylen; die Substituenten an der Doppelbindung können, sofern die prinzipielle Möglichkeit besteht, E- oder Z-ständig angeordnet sein.

Unter dem Begriff „(C₁-C₁₀)-Alkyl“ werden auch Kohlenwasserstoffreste verstanden wie

„(C₂-C₁₀)-Alkinylen“, werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 2 bis 10 Kohlenstoffatome enthält und je nach Kettenlänge 1, 2 oder 3 Dreifachbindungen aufweisen, beispielsweise Ethinylen, Propenylen, Iso-Propinylen, Iso-Butylinylen, Butinylen, Pentinylen oder Isomere von Pentinylen oder Hexinylen oder Isomere von Hexinylen.

Unter dem Begriff „(C₃-C₈)-Cycloalkyl“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 8-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctanyl herleiten.

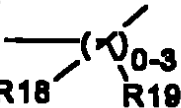
Unter dem Begriff „cyclisches-Amin mit 3 bis 8 Ringatomen“ werden Reste verstanden, die sich von Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane oder Azocane herleiten.

Unter dem Begriff „ $-(CH_2)_n$ “, „ $-(CH_2)_q$ “, „ $-(CH_2)_r$ “, worin n, q oder r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet“ werden Reste wie Methylen, Ethylen oder Propylen verstanden. Für den Fall das n, q oder r die ganze Zahl Null bedeutet, hat der Rest die Bedeutung einer kovalenten Bindung.

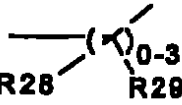
- 5 Unter dem Begriff „R16 und R17 oder R18 und R19 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen“ werden Reste verstanden die sich von Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl herleiten.

- Unter den Begriffen „R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie
10 gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom noch ein bis zwei zusätzliche Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann“ oder „R24 und R25 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, der
15 zusätzlich zu dem Stickstoffatom noch ein bis zwei zusätzliche Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann“ werden Reste verstanden, die sich von Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-
20 Isoxazolin, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Piperazin, Pyrazin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazolidin, Thiazolin oder Thiomorpholin.

Unter dem „Rest der Formel IV“ werden Substituenten verstanden, die sich von Azetidin-2-on, Pyrrolidin-2-on, Piperidin-2-on, Azepan-2-on und Azocan-2-on ableiten und am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert sind.

- 25 Unter der Teilformel  „ $R18$ “ aus der Formel V werden werden für den Fall das der Verzweigungsstelle ein-, zwei oder dreifach vorhanden ist, Reste wie Methylen, Ethylen oder Propylen verstanden, die jeweils mit den Resten R18 und R19 substituiert sind. Für den Fall das der Verzweigungsstelle nullfach vorhanden ist, ergibt sich eine kovalente Bindung.



Unter der Teilformel „R28  R29“ aus der Formel VI werden werden für den Fall das der Verzweigungsstelle ein-, zwei oder dreifach vorhanden ist, Reste wie Methylen, Ethylen oder Propylen verstanden, die jeweils mit den Resten R28 und R29 substituiert sind. Für den Fall das der Verzweigungsstelle nullfach vorhanden ist, ergibt sich eine kovalente Bindung.

In der Teilformel III ist zu beachten, dass die Bindung an das 1H-Imidazol über A3 erfolgt und nicht über A5.

Unter dem Begriff „(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. (C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise

Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „4- bis 15-gliedriger Het-Ring“ oder „Het“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder

verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl,

Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl,

Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Dibenzofuranyl,

Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranyl, Dihydrofuranyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny,

Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,

Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl),

Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny,

Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl,

1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl,

Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny,

Phenothlaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny,

Pteridiny, Puryn, Pyran, Pyrazin, Pyrazolidin, Pyrazolin, Pyrazol, Pyridazin, Pyridoxazol, Pyridimidazol, Pyridothiazol, Pyridothiophen, Pyridin, Pyridyl, Pyrimidin, Pyrrolidin, Pyrrolin, 2H-Pyrrol, Pyrrol, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydropyridin, 5 6H-1,2,5-Thiadiazin, 1,2,3-Thiadiazol, 1,2,4-Thiadiazol, 1,2,5-Thiadiazol, 1,3,4-Thiadiazol, Thianthren, Thiazol, Thien, Thienothiazol, Thienoxazol, Thienimidazol, Thiomorpholin, Thiophen, Triazin, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,2,5-Triazol, 1,3,4-Triazol und Xanthen.

Bevorzugte Het-Ringe sind die Reste Benzofuran, Benzimidazol, Benzoxazol, 10 Benzothiazol, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, Chinazolin, Chinolin, Chinoxalin, Chroman, Cinnolin, Furan, wie 2-Furan und 3-Furan; Imidazol, Indol, Indazol, Isochinolin, Isochroman, Isoindol, Isothiazol, Isoxazol, Oxazol, Phthalazin, Pteridin, Pyrazin, Pyrazol, Pyridazin, Pyridimidazol, Pyridopyridin, Pyridopyrimidin, Pyridyl; wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl; 15 Pyrimidin, Pyrrol, wie 2-Pyrrol und 3-Pyrrol; Purin, Thiazol, Tetrazol oder Thien; wie 2-Thien und 3-Thien.

Unter dem Begriff "Halogen" wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden.

Unter dem Begriff „=O“ wird ein Oxo-Rest oder ein Carbonyl- (-C(O)-) oder Nitroso-Rest

20 (-N=O) verstanden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach wohlbekannten Verfahren oder nach hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

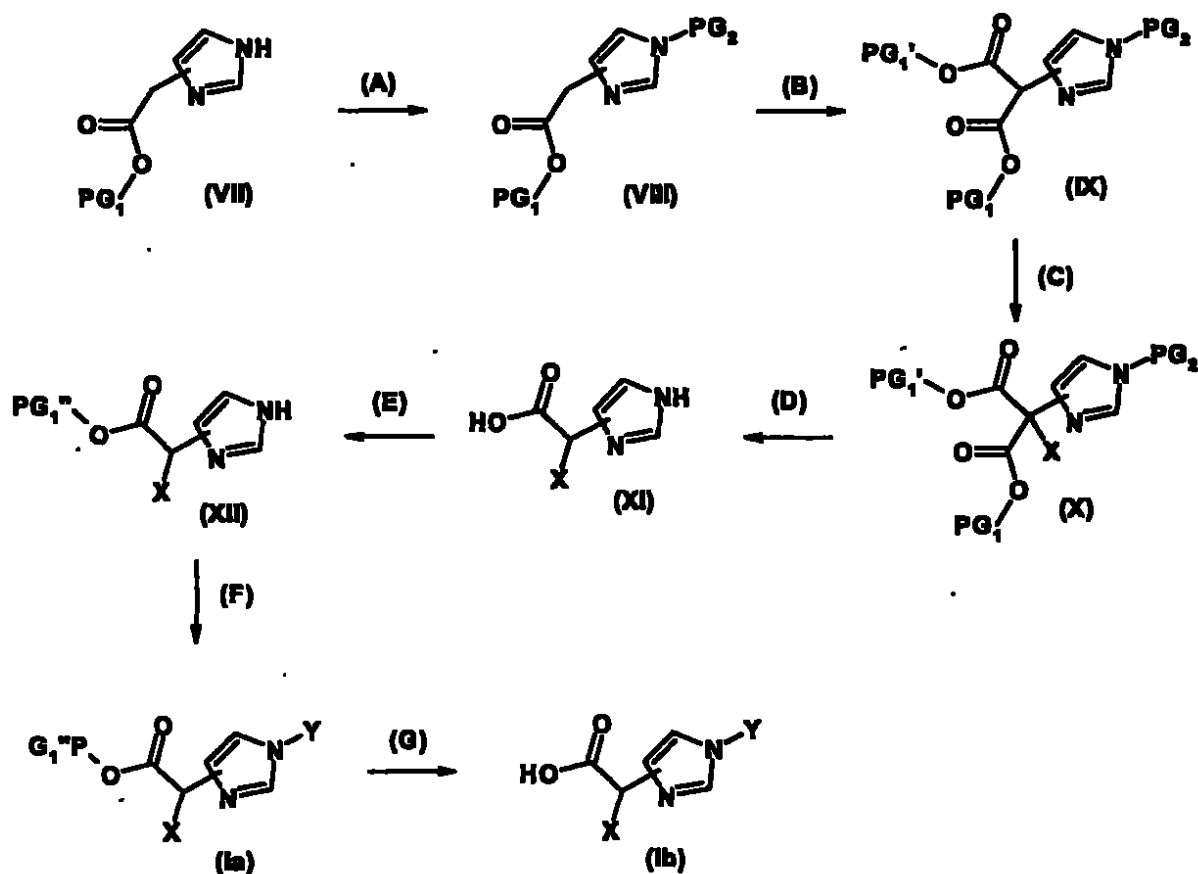
Funktionelle Gruppen der verwendeten Intermediate, beispielsweise Amino- oder 25 Carboxylgruppen können dabei durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden. Geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen sind beispielsweise die t-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl- oder die Phtaloylgruppe sowie die Trityl- oder Tosylschutzgruppe. Geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind beispielsweise Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylester. Schutzgruppen können durch 30 wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience, oder Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme).

Der Begriff Schutzgruppe kann auch entsprechende polymergebundene Schutzgruppen umfassen. Solcherart maskierte Verbindungen gemäß Formel (Ia), in der die funktionellen Gruppen des Restes X gegebenenfalls ebenfalls maskiert sein können, können, obwohl gegebenenfalls selber pharmakologisch nicht aktiv, gegebenenfalls nach Administration in Säugern durch Metabolisierung zu den erfindungsgemäßen, pharmakologisch aktiven Verbindungen umgewandelt werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) die Verbindung der Formel I nach Schema 1 herstellt, wobei X und Y die jeweils oben angegebenen Bedeutungen haben:

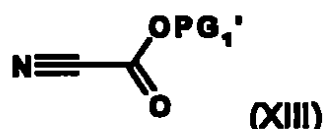
15 Schema 1



Die Verbindungen gemäß (VII) können nach üblichen Methoden, beispielsweise aus 4-Imidazolessigsäure-Hydrochlorid durch Umsetzung in niederen Alkoholen in Gegenwart von Thionylchlorid erhalten werden, wobei PG1 für eine geeignete Carboxylschutzgruppe steht.

- 5 In einem Verfahrensschritt (A) wird nach Standardverfahren eine geeignete Schutzgruppe PG2 eingeführt.

Die resultierenden Verbindungen (VIII) werden im Verfahrensschritt (B) in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -90°C und 50°C mit einer Verbindung der Formel



10 zu den Verbindungen (IX) umgesetzt, wobei PG1' für eine geeignete Carboxylschutzgruppe steht.

Aus den Verbindungen (IX) erhält man im Verfahrensschritt (C) in Gegenwart einer starken Base in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -90°C und $+50^{\circ}\text{C}$ durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel



die Verbindungen (X), wobei in X enthaltene funktionelle Gruppen durch geeignete Schutzgruppen maskiert sein können und LG eine geeignete aktivierende Gruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Tosylat oder Triflat darstellt.

20 Im Verfahrensschritt (D) werden die Verbindungen (X) zu den Verbindungen (XI) umgesetzt, indem die Schutzgruppen PG1, PG1' und PG2 sowie gegebenenfalls die in X enthaltene Schutzgruppe nach Standardverfahren entfernt werden und gegebenenfalls unter wässrig-sauren Bedingungen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100°C behandelt wird.

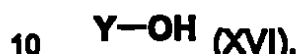
25 Die Verbindungen (XII) können aus den Verbindungen (XI) in einem Schritt (E) erhalten werden, indem unter Standardbedingungen eine geeignete Carboxylschutzgruppe PG1'' eingeführt wird.

In einem Schritt (F) können die Verbindungen gemäß (Ia) erhalten werden, indem die Verbindungen (XII) in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen -90°C und $+60^{\circ}\text{C}$ in einem inerten Lösungsmittel mit Verbindungen der Formel



- 5 wobei LG eine geeignete aktivierende Gruppe wie Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Tosylat oder Triflat darstellt und Y die oben angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt werden.

Alternativ können die Verbindungen (Ia) erhalten werden, indem die Verbindungen (XII) unter Mitsunobu-Bedingungen mit Verbindungen der Formel



In denen Y die oben angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt werden.

- Alternativ können die Verbindungen (Ia) erhalten werden, indem die Verbindungen (XII) in Gegenwart einer Base bei Temperaturen zwischen -90°C und $+60^{\circ}\text{C}$ in einem inerten Lösungsmittel mit sechsgliedrigen 2-Flurnitroaromaten oder
 15 sechsgliedrigen 4-Flurnitro-aromaten umgesetzt werden. Anschließend wird die Nitrogruppe nach Standardverfahren, z. B. bei Raumtemperatur in niederen Alkoholen mit Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators oder in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart von Zinn(II)chlorid-Dihydrat zur Aminogruppe reduziert und nach Standardverfahren acyliert.

- 20 Die Verbindungen gemäß (Ib) werden im Schritt (G) erhalten, in dem die Schutzgruppe PG1" und gegebenenfalls die in X enthaltene Schutzgruppe unter Standardbedingungen entfernt wird.

Die Verbindungen (XIII), (XIV), (XV) und (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

25

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- Als Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (B), (C) und (F) eignen sich inerte organische Lösungsmittel. Hierzu gehören beispielsweise Ether wie Dioxan, THF oder
 30 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, aliphatische Nitrile wie

Acetonitril, oder andere Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel anzuwenden.

Als Basen für die Verfahrensschritte (B), (C) und (F) eignen sich die üblichen anorganischen und organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- und

5 Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithium-diisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin, Triethylamin,

Ethyl-diisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-

Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (DBU),

10 oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Besonders bevorzugt sind Natriumhydrid, Lithium-bis(trimethylsilyl)amid und Triethylamin.

Unter Mitsunobu-Bedingungen ist im Allgemeinen die Verwendung von inerten Lösungsmitteln in Gegenwart eines Azodicarboxylats, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0 °C bis

15 Raumtemperatur bei Normaldruck gemeint. Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Ether wie Dioxan, THF oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, aliphatische Nitrile wie Acetonitril, Ester wie

20 Benzoessäureethylester oder andere Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel anzuwenden.

Übliche Zusatzreagenzien für die Mitsunobu-Reaktion sind beispielsweise

Triphenylphosphin, Diphenyl-(2-pyridyl)-phosphin oder (4-Dimethylaminophenyl)-diphenylphosphin.

25 Azodicarboxylate sind beispielsweise Diethylazodicarboxylat, Dimethylazodicarboxylat, Diisopropylazodicarboxylat oder Di-tert-butylazodicarboxylat.

Eine nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren

30 Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen

Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auf trennt (Verfahren b), oder

die nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in
5 physiologisch verträgliche Salze umwandelt (Verfahren c).

Im Verfahrensschritt b) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch

10 Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünn- oder säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel

15 modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirke-Phasen) sowie hochmolekulare Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch

gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch

20 aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren

25 gewonnen. Auf prinzipiell gleiche Weise kann man die racemischen Verbindungen der Formel I, die eine basische Gruppe wie eine Aminogruppe enthalten, mit optisch aktiven Säuren, wie (+)-Campher-10-sulfonsäure, D- und L- Weinsäure, D- und L- Milchsäure sowie (+) und (-)-Mandelsäure in die reinen Enantiomeren überführen.

Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten,

30 mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide

oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr
5 vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die
10 Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können ggf. auch andere oder vereinfachte Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach Literatur-bekannten Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Das kann insbesondere bedeuten, daß in der
15 Synthese der Grundgerüste entweder enantioselektive Verfahren zum Einsatz kommen, oder aber eine Enantiomeren- (oder Diastereomeren-) Trennung auf früher Synthesestufe und nicht erst auf der Stufe der Endprodukte durchgeführt wird. Ebenso kann eine Vereinfachung der Trennungen dadurch erreicht werden, daß zwei- oder mehrstufig vorgegangen wird.

20 Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze bzw. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der
25 Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten,
30 Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali-

oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-,
5 Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamidossulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.

10

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem

15 pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung von TAFIa behandelbar sind. So eignen sich TAFIa Inhibitoren sowohl für
20 eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine Langzeittherapie. TAFIa Inhibitoren können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden, die mit Thrombosen, Embolien,

25 Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

Dazu gehören der Myokardinfarkt, die Angina pectoris und alle anderen Formen des akuten Koronarsyndroms, der Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach
30 Revaskularisierung, Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen. Weiterhin können TAFIa Inhibitoren eingesetzt werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie z.

B. bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern. TAFIa Inhibitoren können eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenkoperationen zu reduzieren.

- 5 TAFIa Inhibitoren eignen für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen. Weiterhin eignen sich TAFIa Inhibitoren für die Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und dessen Folgen. Störungen des hämostatischen Systems
10 (z.B. Fibrinablagerungen) wurden impliziert in Mechanismen, die zu Tumorwachstum und Tumormetastasierung führen; TAFIa Inhibitoren eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.

- Weitere Indikationen für den Einsatz von TAFIa Inhibitoren sind fibrotische
15 Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrome (ARDS) und des Auges wie Fibrinablagerungen nach Augenoperationen. TAFIa Inhibitoren eignen sich auch zur Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

- 20 Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre, intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation. Eine Beschichtung mit TAFIa Inhibitoren von Stents und anderen Oberflächen, die im Körper mit Blut in Kontakt kommen, ist möglich.

- 25 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete
30 Darreichungsform bringt.

Gezielte feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie

5 Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre

0 Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte

15 Dosis der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I enthält. Bei festen Dosierungseinheiten wie Tabletten, Kapseln, Dragees oder Suppositorien, kann diese Dosis bis zu etwa 1000 mg, bevorzugt jedoch etwa 50 bis 300 mg und bei Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.

20 Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 1000 mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 50 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung

25 der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

30 TAFIa Inhibitoren können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit allen Antithrombotika (Antikoagulanzen und Plättchenaggregationshemmer), Thrombolytika (Plasminogenaktivatoren jeglicher Art),

anderen profibrinolytisch wirksamen Substanzen, Blutdrucksenkern, Regulatoren des Blutzuckers, Lipidsenkern und Antiarrhythmika verabreicht werden.

Beispiele

- 5 Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, ESI-MS) und $^1\text{H-NMR}$ bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, RT bedeutet Raumtemperatur (21 °C bis 24 °C). Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.
- 10 Wenn nicht anders aufgeführt, wurden die LC/MS-Analysen unter folgenden Bedingungen durchgeführt:
- Methode A: Säule: YMC Jsphere 33x2.1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.05\%$ Trifluoressigsäure (TFA) : $\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ TFA, Gradient: 5:95 (0 min.) nach 95:5 (3.4 min.), Fluß: 1 mL/min., Temperatur: 30 °C;
- 15 Methode B: Säule: YMC Jsphere ODS H80 20x2.1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.05\%$ Trifluoressigsäure (TFA) : $\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ TFA, Gradient: 4:96 (0 min.) nach 95:5 (2.0 min.), Fluß: 1 mL/min., Temperatur: 30 °C;
- Methode C: Säule: YMC Jsphere 33x2.1 mm, Packungsmaterial 4 μm , Laufmittel: $\text{CH}_3\text{CN} + 0.05\%$ Trifluoressigsäure (TFA) : $\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ TFA, Gradient: 5:95 (0 min.)
- 20 nach 95:5 (2.5 min.), Fluß: 1.3 mL/min., Temperatur: 30 °C.
- Soweit nicht anders angegeben, wurden chromatographische Trennungen an Kieselgel mit Ethylacetat/Heptan-Gemischen als Laufmittel sowie präparative Trennungen an Reversed Phase-(RP)-Kieselgel (HPLC) mit trifluoressigsäurehaltigen Wasser-Acetonitril-Gemischen als Laufmittel durchgeführt.
- 25 Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck bei 35 °C bis 45 °C.

Beispiel 1**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-Imidazol-4-yl)-propionsäure****Beispiel 1a****(5-Methyl-pyridin-2-yl)-carbaminsäure-tert-butylester**

- 5 Zu einer Lösung von 30,00 g (277 mmol) 5-Methyl-pyridin-2-ylamine und 3,39g (28 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 150 mL CH₂Cl₂ wurde eine Lösung von 60,54 g (277 mmol) Di-tert-butylidicarbonat in 50 mL CH₂Cl₂ getropft. Die resultierende Lösung wurde 16 Stunden (h) bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockene eingeeengt. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel lieferte 15,4g des
- 10 Produkts als farblosen Feststoff.

MS (ES+) = 209 [M+H]⁺**Beispiel 1b**

- Eine Lösung von 14,9g (72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1a wurde in 700 mL CCl₄ vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe eines Gemisches aus 12,8g (72 mmol) N-Bromsuccinimid und 1,2g (7 mmol) 2,2'-Azo-bis-(isobuttersäurenitril)
- 15 wurde 2,5h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß filtriert, der Filtratrückstand wurde mit CCl₄ nachgewaschen und die vereinigten Filtrate vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert, abgesaugt, mit Acetonitril und Acetonitril/Methyl-tert-butylether (1:1) gewaschen und unter
- 20 verminderten Druck getrocknet. Es wurden 6,94 g der gewünschten Verbindung in Form eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.48 (s, 9H), 4.71 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).**Beispiel 1c**

- 25 **4-Imidazol-essigsäure-methylester Hydrochlorid**
- 5,0 g (30,75 mmol) 4-Imidazol-essigsäure wurden in 50 mL Methanol gelöst und anschließend mit 5,6 ml (76,87 mmol) Thionylchlorid versetzt. Die resultierende Lösung wurde 4h am Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen zur Trockene eingeeengt. Die Trocknung unter verminderten Druck ergab 5,3 g des gewünschten
- 30 Produkts in Form eines blassgelben Feststoffs.

MS (ES+) = 141 [M+H]⁺

Beispiel 1d**[1-(Tolyl-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-essigsäure-methylester**

Eine Lösung aus 5,0 g (28,31 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1c und 9,8 mL Triethylamin (70,72 mmol) in 350 mL CH_2Cl_2 wurde nach Abkühlung auf 0 °C mit 7,04 g (36,90 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Die Lösung wurde 15 Minuten (min) bei 0 °C und 15 min bei Raumtemperatur (RT) gerührt, eingeeengt und anschließend mit einer Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration zur Trockene eingeeengt.

Chromatographische Reinigung an Kieselgel ergab 7,2 g des gewünschten Produkts.

10 R_f (Methode A) = 1,71 min MS (ES+) = 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 1e**2-[1-(Tolyl-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäure-dimethylester**

Zu einer auf 0 °C gekühlte Lösung aus 3,0 g (10,19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1d in 50 mL absolutem Tetrahydrofuran (THF) wurde langsam 9,3 mL (11,1 mmol) einer 20%igen Lösung von Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid in THF hinzuge tropft. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde 0,89 mL Methylcyanoformiat hinzugefügt und die resultierende Lösung über einen Zeitraum von 1,5 h langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf etwa 300 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Es wurde mehrfach mit Ethylacetat (EA) extrahiert und die vereinigten EA-Extrakte nach Waschen mit Wasser und Trocknung über Na_2SO_4 zur Trockene eingeeengt. Chromatographische Reinigung an Kieselgel lieferte 2,2 g der Titelverbindung.

20 R_f (Methode A) = 1,89 min MS (ES+) = 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 1f

25 **2-(6-tert.-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-yl-methyl)-2-[1-(tolyl-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäure-dimethylester**

Eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 2,2 g (6,24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1e in 40 mL absolutem N,N'-Dimethylformamid (DMF) wurde mit 150 mg (6,26 mmol) NaH (50%ig) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Abkühlung auf 0 °C wurde 1,8 g (6,24 mmol) 2-(6-tert.-Butyloxycarbonyl-amino-pyridin-3-yl)-methylbromid hinzugefügt und die resultierende Lösung für 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde 50 mL

30

Wasser hinzugefügt und mehrfach mit EA extrahiert. Die vereinten EA-Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte 2,9 g der gewünschten Verbindung.

5 R_f (Methode A) = 2,10 min MS (ES+) = 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 1g

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-Imidazol-4-yl)-propionsäure-ethylester

400,0 mg (0,72 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1f wurde in einer Lösung aus 5 mL 37%iger Salzsäure und 5 mL Wasser suspendiert. Die erhaltene Suspension wurde
10 für 20 min bei 180 °C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung eingengt, der erhaltene Rückstand in 50 mL Ethanol aufgenommen und erneut eingengt. Der verbliebene Rückstand wurde in 50 mL Ethanol gelöst und die Lösung nach Zusatz von 40 mL einer mit gasförmigen HCl gesättigten Ether-Lösung für 3 h gerührt. Es wurde zur Trockene eingengt, der Rückstand in 20 mL
15 einer Mischung aus EA und einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und die Reaktionslösung mehrfach mit EA extrahiert. Die vereinten EA-Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Die chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte 134 mg der gewünschten Verbindung.

R_f (Methode A) = 0,20 min MS (ES+) = 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Beispiel 1h

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-Imidazol-4-yl)-propionsäure-ethylester

Methode 1:

Elne Lösung aus 60,1 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1g, 37,7 mg (0,23 mmol) Bromocyclohexan und 100 μL Triethylamin in 1 mL absolutem THF wurde für
25 40 min bei 170 °C in der Mikrowelle behandelt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in wenig EA/Wasser (1:1) aufgenommen, die Phasen abgetrennt, die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Chromatographische Reinigung an RP-Kieselgel mit CH_3CN /Wasser/0,1% TFA als Laufmittel und Gefriertrocknung der vereinten Wertfraktionen lieferte 18,0 mg der
30 gewünschten Verbindung als Bistrifluoracetat in Form eines amorphen Feststoffs.

Alternativ zur Methode 1 wurde die Titelverbindung auch nach nachfolgend beschriebenen Methode 2 hergestellt.

Methode 2:

5 Eine Lösung aus 200,0 mg (0,77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1e und 39,0 mg (0,77 mmol, 60%ig) NaH in 5 ml absoluten DMF wurde für 1h bei RT gerührt und anschließend mit 123,7 mg (0,77 mmol) 3-Bromcyclohexen versetzt. Die resultierende Lösung wurde 1h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde mehrfach mit EE extrahiert und die vereinten EE-Extrakte über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengung, chromatographischer Reinigung des Rückstandes an RP-Kieselgel mit
10 Wasser/Acetonitril (5:95) und Einengung der Wertfraktionen resultierten 152 mg 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohex-2-en-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-ethylester. Diese Verbindung wurde anschließen in 15 ml Methanol in Gegenwart von Pd/Aktivkohle (10%) 2 h bei RT hydriert. Nach Einengung und Trocknung unter verminderten Druck resultierten 127 mg der gewünschten Titelverbindung in Form
15 eines amorphen Feststoffs.

R_f (Methode A) = 0.89 min MS (ES+) = 343 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.12 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.68, (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.08 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.42 (q, 2H), 4.10 (dt, 1H), 4.24 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.10 (s, 2H).

20 **Beispiel 1i**

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure Hydrochlorid

Eine Lösung aus 13,7 mg (0,03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1h in 0,5 mL Wasser und 0,5 mL 37%iger Salzsäure wurde für 5 min bei 180 °C in der Mikrowelle behandelt. Anschließend wurde unter verminderten Druck zur Trockene eingeeengt, der
25 Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und die Lösung gefriergetrocknet. Dabei resultierten 8,0 mg der Titelverbindung als Bishydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs.

R_f (Methode A) = 0.80 min MS (ES+) = 315 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,86 (m, 1H), 1,28 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,55 (dt, 1H), 3,95 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

Die beiden Enantiomeren der Verbindung aus Beispiel 1g wurden via präparativer Chromatographie an chiraler Phase getrennt; Phase: Chiralpak ADH40, Säulenmaße: 250 x 4 mm, Laufmittel: Heptan:Ethanol:Methanol 8:1:1 plus 0.1% Ammoniumacetat (isokratisch), Flöwrate: 1 mL/min., Temperatur: 30°C:

5 Enantiomer 1: $R_t = 6,13$ min. Enantiomer 2: $R_t = 46,32$ min.

Beispiel 2

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-methylester

Eine Lösung aus 50.0 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1l in 8 mL

10 Methanol wurde mit 3 mL einer HCl-gesättigten Ether-Lösung versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung zur Trockene eingengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es resultierten 51 mg der Titelverbindung als Bishydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs.

R_t (Methode A) = 0,90 min MS (ES+) = 329 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 8.05 (s, 2H)

Die beiden Enantiomeren der Verbindung wurden via präparativer Chromatographie an chiraler Phase getrennt; Phase: Chiracel OD/H-61, Laufmittel:

20 Heptan:Propanol:Methanol 15:1:1 plus 0,1% Diethylamin (isokratisch), Flowrate: 1 mL/min., Temperatur: 30 °C:

Enantiomer 1: $R_t = 14,05$ min. Enantiomer 2: $R_t = 17,15$ min.

Beispiel 3

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-Isopropylester

Eine Lösung aus 38.0 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1l in 5 mL

Isopropanol wurde mit 2 mL einer HCl-gesättigten Ether-Lösung versetzt und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung zur Trockene eingengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es resultierten 25 mg der

30 Titelverbindung als Bishydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs.

R_t (Methode A) = 0.92 min MS (ES+) = 357 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.02 (d, 6H), 1.15 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.78 (dt, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 8.00 (m, 1H)

5 Beispiel 4

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-cyclopropyl-methylester

Eine Lösung aus 50.0 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1i in 2 mL Cyclopropylcarbinol wurde mit 1 mL einer HCl-gesättigten Ether-Lösung versetzt und
10 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung zur Trockene eingeeengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Chromatographische Reinigung an Kieselgel mit CH₂Cl₂/Methanol als Laufmittel lieferte 29 mg der Titelverbindung in Form eines amorphen Feststoffs.

R_t (Methode A) = 0.91 min MS (ES+) = 369 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.18 (m, 2H), 0.42 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.75 (d, 2H), 1.94 (d, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.97 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H)

20 Beispiel 5

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-2-hydroxy-ethylester

Eine Lösung aus 50.0 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1i in 1 mL Ethylenglykol wurde mit 0.4 mL einer HCl-gesättigten Ether-Lösung versetzt und 1 h
25 bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mehrfach mit EA extrahiert. Die vereinten EA-Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der resultierende Rückstand wurde im Hochvakuum getrocknet, wobei 33 mg der Titelverbindung in Form eines hellgelben Öls gewonnen wurden.

30 R_t (Methode A) = 0.85 min MS (ES+) = 359 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.85 (m, 1H), 1.15-1.35 (m, 5H), 1.60 (m, 3H), 1.78 (d, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.32 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H)

5 Beispiel 6

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-1-cyclohexyloxycarbonyloxy-ethylester

Eine Lösung aus 50,0 mg (0,16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 und 39 mg (0,19 mmol) 1-Cyclohexyloxycarbonyloxy-1-ethylchlorid, 13 mg (0,08 mmol) KI und 26 mg (0,19 mmol) K₂CO₃ in 2 mL DMF wurde 12 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde mit 5 mL Wasser versetzt und die Reaktionslösung mehrfach mit EA extrahiert. Die vereinten EA-Extrakte wurden getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Kieselgel mit CH₂Cl₂/Methanol als Laufmittel gereinigt, wobei 32 mg der Titelverbindung in Form eines amorphen Feststoffs gewonnen wurden.

R_t (Methode A) = 0.81 min MS (ES+) = 485 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.86 (m, 4H), 1.20-1.40 (m, 8 H), 1.63 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 5.68 (d, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.55 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.72 (m, 2H).

Beispiel 7

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Beispiel 7a

(1-Cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-essigsäure-cyclopentylester

Imidazol-4-essigsäure Hydrochlorid (5,30 g; 32,60 mmol) und Cäsiumcarbonat (31,90 g, 97,80 mmol) wurde in absolutem DMF vorgelegt. Dazu wurde Cyclopentylbromid (10,5 ml; 97,80 mmol) gegeben. Es wurde 3 h bei 110 °C gerührt, dann über eine Klärschicht filtriert, der Rückstand mit CH₂Cl₂ gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in EA aufgenommen und die Lösung wurde mit Wasser und 0,5 N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde dann unter vermindertem Druck

entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts über eine Kartusche (70 g Silicagel) wurden 2,65 g (1-Cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-essigsäure-cyclopentylester erhalten.

R_t (Methode B) = 0,89 min

MS (ES+) = 263 [M+H]⁺

Beispiel 7b

- 5 2-(1-Cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäure-cyclopentylester-methylester
(1-Cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-essigsäure-cyclopentylester (2,00 g; 7,60 mmol)
wurde in Tetrahydrofuran (THF; 45 ml) gelöst. Nachdem die Reaktionslösung auf 0 °C
gekühlt worden war, wurde Lithiumhexamethyldisilazan (20% in THF; 6,33 ml; 7,60
mmol) zugetropft. Es wurde für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Dann wurde
10 Methylcyanoformiat (0,66 ml; 8,36 mmol) zugegeben. Es wurde 10 min bei 0 °C und
dann 7 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann auf gesättigte NH₄Cl-
Lösung gegeben. Es wurde mit EA extrahiert, die organische Phase mit H₂O
gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem
Druck entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (120
15 g Silicagel; EtOAc/n-Heptan – 2/1) wurden 0,46 g 2-(1-Cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-
malonsäure-cyclopentylester-methylester erhalten.

R_t (Methode B) = 1,01 min

MS (ES+) = 321 [M+H]⁺

Beispiel 7c

- 20 2-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäure-
cyclopentylester-methylester
2-(1-Cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäure-cyclopentylester-methylester (0,46 g;
1,44 mmol) wurde in absolutem DMF gelöst (5 ml). Bei 0 °C wurde Natriumhydrid
(50%; 0,07 g; 1,44 mmol) zugegeben. Es wurde 1 h bei RT gerührt und dann wieder
auf 0 °C gekühlt. Dann wurde (5-Bromomethyl-pyridin-2-yl)-tert-butyl-carbamat (0,41
25 g; 1,44 mmol) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde mit H₂O
gequencht und danach mit zweimal mit EA extrahiert. Die organische Phase wurde
abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck
entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts über eine Kartusche (50 g Silicagel)
wurden 0,31 g 2-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-
30 malonsäure-cyclopentylester-methylester erhalten.

R_t (Methode C) = 1,47 min

MS (ES+) = 527 [M+H]⁺

Beispiel 7d

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure
 2-(6-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäure-
 cyclopentylester-methylester (0,30 g; 0,57 mmol) wurde in absolutem Ethanol (5 ml)
 5 gelöst. Bei 0 °C wurde ethanolische HCl zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 48 h
 bei 10 °C stengelassen. Dann wurde unter vermindertem Druck eingengt und der
 Rückstand in 2N HCl aufgenommen. Es wurde in der Mikrowelle (3 x 4 min; 180 °C)
 erhitzt. Danach wurde mit EA gewaschen und die wässrige Phase mit 1N NaOH
 neutralisiert und danach gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde in Methanol
 10 aufgenommen und zweimal über eine Kartusche (C18) filtriert. Nach Einengen des
 Filtrats unter vermindertem Druck wurden 0,10 g 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-
 cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure erhalten.

R_f (Methode C) = 0,64 min MS (ES+) = 301 [M+H]⁺

¹H-NMR (d⁶-DMSO): 1,60 (m, 2H); 1,73 (m, 4H); 2,18 (m, 2H), 2,87 (ddd, 1H); 3,58 (t,
 15 1H); 3,78 (qt, 2H); 4,45 (t, 1H); 5,52 (s, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,11 (dd, 1H);
 7,55 (s, 1H); 7,65 s (s, 1H)

Beispiel 8

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Beispiel 8a

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-(benzyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-
 propionsäure-ethylester

Eine Lösung aus 60,1 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1g, 68,9 mg (0,23
 mmol) 4-Bromo-1-benzyloxycarbonyl-piperidine, 97 µL (0,69 mmol) Triethylamin in 1
 25 mL absolutem THF wurde für 2 h bei 180 °C in der Mikrowelle behandelt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 2 mL EE/Wasser (1:1) versetzt, die EE-
 Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Filtration, Abziehen des

Lösungsmittels und chromatographische Reinigung des verbliebenen Rückstandes
 durch präparative HPLC mit CH₃CN/Wasser/0,1 % TFA als Laufmittel lieferte 33 mg
 30 der Titelverbindung als Bistrifluoracetat.

R_f (Methode A) = 1,18 min MS (ES+) = 478 [M+H]⁺

Beispiel 8b

**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure
Bishydrochlorid**

Eine Lösung aus 17,7 mg (0,03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2a in 0,5 mL

- 5 Wasser und 0,5 mL 37%iger Salzsäure wurde für 5 min bei 180 °C in der Mikrowelle behandelt. Anschließend wurde unter verminderten Druck zur Trockene eingengt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Lösung gefriergetrocknet. Dabei resultierten 11,0 mg der Titelverbindung in Form eines amorphen Feststoffs.

R_f (Methode A) = 0,18 min MS (ES+) = 316 [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,27 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (m, 2H).

Beispiel 9

**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-
15 propionsäure**

Beispiel 9a

**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-
propionsäure-ethylester**

Eine Lösung aus 60,1 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1g in 1 mL

- 20 absolutem DMF wurde mit 11 mg (0,23 mmol) Natriumhydrid (50%ig) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 55,5 mg (0,23 mmol) (+/-)-3-Bromo-1-phenyl-2-pyrrolidinon hinzugefügt und für 45 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 mL Wasser versetzt und mehrfach mit EE extrahiert. Die vereinten EE-Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Chromatographische
25 Reinigung des erhaltenen Rückstandes an Kieselgel mit CH₂Cl₂/Methanol (92:8 auf 85:15 in 35 min) als Laufmittel lieferte 52,2 mg der Titelverbindung.

R_f (Methode A) = 0,93 min MS (ES+) = 420 [M+H]⁺

Beispiel 9b

**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-
30 propionsäure Bishydrochlorid**

Eine Lösung aus 23,1 mg (0,06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9a in 0,5 mL

Wasser und 0,5 mL 37%igen Salzsäure wurde für 3 min bei 180 °C in der Mikrowelle

behandelt. Die Reaktionslösung wurde mehrfach in Ethanol aufgenommen und unter verminderten Druck eingeengt. Die Gefriertrocknung des in Wasser aufgenommenen Rückstandes ergab 19,0 mg der gewünschten Verbindung in Form eines amorphen Feststoffs.

5 R_f (Methode A) = 0,73 min MS (ES+) = 392 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.74 (m, 1H), 3.00 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.02 (m, 3H), 5.48 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.70 (m, 5H), 7.95 (broad s, 2H).

10 Beispiel 10

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Beispiel 10a

N-Benzhydryl-2-bromo-acetamid

15 Eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 2,91 g (14,39 mmol) Bromoacetyl bromid in 40 mL wurde nacheinander mit 2,1 mL (14,39 mmol) Triethylamin und 2,64 g (14,39 mmol) Benzhydrylamin versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt und der resultierende Rückstand an Kieselgel mit EA als Laufmittel gereinigt. Das aus den Wertfraktionen auskristallisierte

20 Produkt wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei 0,85 g der Titelverbindung gewonnen wurden.

MS (ES+) = 305 [M+H]⁺

Beispiel 10b

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure-ethylester

25 Eine Lösung aus 60,1 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1g in 1 mL absolutem DMF wurde mit 11 mg (0,23 mmol) Natriumhydrid (50%lg) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 70,3 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10a hinzugefügt und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 mL

30 Wasser versetzt und mehrfach mit EA extrahiert. Die vereinten EA-Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographische Reinigung des

erhaltenen Rückstandes an Kieselgel mit CF_2Cl_2 /Methanol (9:1) als Laufmittel lieferte 71,4 mg der Titelverbindung.

R_f (Methode A) = 1,24 min

MS (ES+) = 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 10c

5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure Bistrifluoroacetat

Eine Lösung aus 14 mg (0,03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10b in 1 mL THF wurde 147 μL einer 1N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 30 min bei RT gerührt. Nach nochmaliger Zugabe von 100 μL 1N Lithiumhydroxid-Lösung wurde über Nacht
10 bei RT gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 1N Salzsäure auf neutral eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Chromatographische Reinigung des erhaltenen Rückstandes durch präparative HPLC mit (0,1 % TFA)/ CH_3CN (5:100) als Laufmittel lieferte 16 mg der gewünschten Verbindung.

15 R_f (Methode A) = 1,13 min

MS (ES+) = 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.98 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7, 27 (m, 6H), 7.35 (m, 4H), 7.50 (broad s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.95 (broad s, 2H), 9.38 (d, 1H).

Die beiden Enantiomeren der Verbindung aus Beispiel 10c wurden via präparativer
20 Chromatographie an chiraler Phase getrennt; Phase: Chiralpak ADH40, Säulenmaße: 250 x 4 mm, Laufmittel: Heptan:Ethanol:Methanol 1:1:1 plus 0,1% Ammoniumacetat (Isokratisch), Flowrate: 1 mL/min., Temperatur: 30°C:

Enantiomer 1: R_f = 3.42 min.

Enantiomer 2: R_f = 12.35 min.

25 Beispiel 11

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure-Isopropylester

Eine Lösung aus 50 mg (87,8 μmol) der Verbindung aus Beispiel 10c in 5 mL Isopropanol wurde mit 3 mL einer HCl-gesättigten Ether-Lösung versetzt und 12 h bei
30 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung zur Trockene eingeeengt und der resultierende Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es resultierten 39 mg der Titelverbindung als Bishydrochlorid in Form eines amorphen Feststoffs.

R_t (Methode A) = 1.31 min MS (ES+) = 498 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (d, 6H), 3.13 (m, 2H), 4.25 (dd, 1H), 4.92 (dt, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.33 (m, 8H), 7.53 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.05 (broad s, 1H), 9.50 (d, 1H).

5

Beispiel 12

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-phenyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Beispiel 12a

10 (1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)-essigsäuremethylester

Eine Lösung von 2,78 g (19,80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1c, 5,52g (19,80 mmol) Triphenylmethylchlorid und 2,00g (19,80 mmol) Triethylamin in 5 mL DMF wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend auf 200 mL Wasser gegossen und für eine Stunde bei RT nachgerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt.

15 Das Filtrat wurde dreimal mit EA extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das hierbei anfallende gelbe Öl und der Niederschlag wurden vereinigt und an Kieselgel chromatographiert. Es resultierten 4,2 g der gewünschten Verbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 6H), 7,30-7,36 (m, 9H), 7,38 (s, 1H).

20

Beispiel 12b

2-(1-Trityl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäuredimethylester

3,50 g (9,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12a wurde in 50 mL trockenem THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 1,67g (9,96 mmol)

25 Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid als 20%ige Lösung in THF zugetropft. Die entstandene Mischung wurde 30min bei 0° C gerührt und danach mit 0,86g (10,07 mol)

Methylcyanoformat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und 2 h weitergerührt, anschließend auf 400 mL gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung gegossen und zweimal mit EA extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

30 Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel lieferte 1,92 g der Titelverbindung. Nochmalige

Chromatographie der angefallenen Mischfraktion lieferte weitere 40mg der gewünschten Verbindung.

R_f (Methode C) = 2,17 min MS (ES+) = 498 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,76 (s, 6H), 4,78 (s, 1H), 6,98 (s, 1H) 7,10-7,18 (m, 6H), 7,28-7,33 (m, 9H), 7,38 (s, 1H).

Beispiel 12c

2-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäuredimethylester

Eine Lösung von 2,25g (5,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12b in 40 mL

trockenem DMF wurde bei 0 °C mit 0,12 g (5,12 mmol, 50%lg) Natriumhydrid versetzt und 5min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend ließ man auf RT kommen, rührte 1h, kühlte erneut auf 0° C und gab dann in einer Portion 1,47g (5,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1b zu. Es wurde bei dieser Temperatur 30min weitergerührt, dann unter Eiskühlung mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Es fielen 3,15g der Titelverbindung an.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,53 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 6H), 7,28-7,37 (m, 10H), 7,42 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H).

Beispiel 12d

2-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-malonsäuredimethylester

Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,00g (1,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12c in 15 mL CH_2Cl_2 wurden unter Rühren 0,20g (1,70 mmol, 272 μL) Triethyläthan und 1,76g (15,46 mmol, 1.19 mL) Trifluoressigsäure gegeben und bei 0 °C weitergerührt. Nach 5h wurde unter Eiskühlung mit 10mL Wasser versetzt und mit 2N NaOH auf pH=9 gestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, in ca. 20 mL CH_2Cl_2 verrieben, abgesaugt und getrocknet. Es wurden 0,55g der gewünschten Verbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 3,58 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,60-7,69 (m, 3H).

Beispiel 12e

2-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[1-(4-nitro-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäuredimethylester

5 Eine Lösung von 404mg (1,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12d in 10 mL DMF wurde auf 0° C gekühlt und unter Rühren portionsweise mit 80mg (2,00 mmol, 60%) Natriumhydrid versetzt. Es wurde 1h bei 0° C gerührt, anschließend 423mg (3 mmol) 4-Fluornitrobenzol zugegeben und bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung versetzt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und
10 eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 394 mg der Titelverbindung erhalten.

R_t (Methode B) = 1,30 min.

MS (ES+) = 526 [M+H]⁺

Beispiel 12f

15 **2-[1-(4-Amino-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-malonsäuredimethylester**

Eine Lösung von 384mg (0,73 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12e in 10 mL DMF wurde mit 824mg (3,66 mmol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand zwischen EE und ges. wässriger NaHCO₃-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wurde
20 zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Es wurden 103mg der gewünschten Verbindung erhalten.

R_t (Methode B) = 0,93 min.

MS (ES+) = 496 [M+H]⁺

Beispiel 12g

25 **2-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-[1-[4-(3-phenyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-malonsäuredimethylester**

50mg (0,10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12f wurden in 10 mL Acetonitril gelöst. Die resultierende Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 14mg (0,12 mmol, 13,2 µL) Phenylisocyanat und 20 mg (0,20 mmol, 28µL) Triethylamin versetzt. Es wurde auf RT
30 erwärmt und ein Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin zugefügt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 47 mg der Titelverbindung erhalten.

R_t (Methode B) = 1,28 min MS (ES+) = 615 [M+H]⁺

Beispiel 12h

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-phenyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propanensäure

- 5 47mg (75µmol) der Verbindung aus Beispiel 12g wurden in 4 mL halbkonzentrierter Salzsäure auf 100°C erwärmt. Nach 1,5 h wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und die Reaktionsmischung gefriergetrocknet. Präparative HPLC des Rückstandes lieferte 19mg der Titelverbindung als Bistrifluoracetat.

R_t (Methode B) = 0,85 min. MS (ES+) = 443 [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.07 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 4.00 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.90 (s, 2H, broad), 8.82 (s, 1H, broad), 8.98 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

Beispiel 13

- 15 **3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propanensäure**

Beispiel 13a

1-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-2,2-diphenyl-ethanon

- 2-Piperidin-4-yl-ethanol (1,12 g; 8,65 mmol) wurde in Dimethylformamid (DMF, 10 ml)
20 vorgelegt. Dann wurde Hydroxybenzotriazol (HOBT, 1,46 g, 9,51 mmol), 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid Hydrochlorid (EDC·HCl, 1,83 g; 9,51 mmol) und Diphenylessigsäure (2,02 g; 9,51 mmol) in dieser Reihenfolge zugegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung mit N,N-Diisopropylethylamin (DIEA; 1,67 ml; 9,51 mmol) versetzt und bei RT für 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter
25 vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in EE aufgenommen und die organische Lösung wurde nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, 2N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das so erhaltene 1-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-2,2-diphenyl-ethanon (2,39 g; 8,11 mmol) wurde ohne weitere
30 Reinigung weiter umgesetzt.

R_t (Methode B) = 1,33 min MS (ES+) = 324 [M+H]⁺

Beispiel 13b**1-[4-(2-Bromo-ethyl)-piperidin-1-yl]-2,2-diphenyl-ethanon**

In Dichlormethan (20 ml) wurde 1-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-piperidin-1-yl]-2,2-diphenyl-ethanon (2,39 g; 8,11 mmol) gelöst. Bei Raumtemperatur wurde langsam

- 5 Phosphortribromid (1,6 ml; 8,92 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4h auf Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 2N HCl und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung des Rückstands über eine Kartusche (Silicagel) wurde 1-[4-
- 10 (2-Bromo-ethyl)-piperidin-1-yl]-2,2-diphenyl-ethanon (0,75 g; 2,13 mmol) erhalten.
- R_f (Methode B) = 1,79 min MS (ES+) = 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 13c**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure-ethylester**

- 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester (100 mg; 0,38 mmol) wurde in absolutem DMF (2 ml) gelöst. Es wurde Natriumhydrid (50%; 19 mg; 0,38 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1h bei RT gerührt. Danach wurde 1-[4-(2-Bromo-ethyl)-piperidin-1-yl]-2,2-diphenyl-ethanon (148 mg; 0,38 mmol)
- 20 in absolutem DMF (1 ml) gelöst zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1h bei RT gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in 1N HCl aufgenommen und mit Dichlormethan (CH_2Cl_2 ; 2x) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1N NaOH basisch gestellt und mit CH_2Cl_2 (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des
- 25 Lösemittels unter vermindertem Druck wurde 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure-ethylester (71 mg; 0,12 mmol) erhalten.
- R_f (Methode B) = 0,98 min MS (ES+) = 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 13d

- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

In absolutem Ethanol (600 µl) wurde 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure-ethylester (71 mg; 0,12 mmol) gelöst. Dazu wurde 1N NaOH (128 µl; 0,12 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16h bei RT gerührt. Danach wurde mit 1N HCl (128 µl; 0,12 mmol) neutralisiert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Es wurde in Methanol aufgenommen und über eine C₁₈-Säule gefiltert. Das Methanol wurde entfernt und Acetonitril wurde zugefügt und zweimal dekantiert und der Rückstand danach mit Diethylether verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum bei 40 °C getrocknet. 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure (50 mg; 0,09 mmol) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_t (Methode C) = 1,20 min MS (ES+) = 538 [M+H]⁺
¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 0,90 (m, 1H); 1,02-1,51 (m, 5H); 1,61 (m, 2H); 2,67 (m, 2H); 2,94 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,18-3,56 (m, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,09 (t, 1H); 5,54 (m, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,23 (m, 12H); 7,65 (m, 1H)

Beispiel 14

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung (54 mg; 0,12 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 0,88 min MS (ES+) = 448 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 1,10 (m, 2H); 1,41 (m, 1H); 1,60 (m, 3H); 1,72 (m, 1H); 2,71 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 3,48 (m, 3H); 3,92 (t, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,57 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,43 (m, 3H); 7,49 (s, 1H); 7,61 (s, 1H)

Beispiel 15

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-benzoyl-piperidin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung (41 mg; 0,09 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 0,81 min MS (ES+) = 434 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d⁸-DMSO): 1,12 (m, 2H); 1,39 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 2,80 (m, 4H); 3,48 (m, 5H); 4,20 (m, 1H); 5,60 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,35 (m, 6H); 7,61 (s, 1H)

5 Beispiel 16

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-3-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Die Titelverbindung (15 mg; 0,03 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 1,04 min MS (ES+) = 476 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (500 MHz, d⁸-DMSO): 1,15 (m, 3H); 1,55 (m, 3H); 1,75 (m, 1H); 2,59 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 3,65 (m, 1H); 3,89 (t, 2H); 4,15 (m, 1H); 5,55 (s, 2H); 6,28 (d, 1H); 6,89 (m, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,22 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); 7,63 (m, 1H)

15 Beispiel 17

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-diphenylacetyl-piperidin-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung (19 mg; 0,03 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 1,13 min MS (ES+) = 524 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (500 MHz, d⁸-DMSO): 0,85-1,75 (m, 5H); 2,55-3,07 (m, 4H); 3,07-3,83 (m, 6H); 4,09 (m, 1H); 5,62 (m, 2H); 6,29 (m, 1H); 6,89 (m, 1H); 7,23 (m, 12H); 7,65 (m, 1H)

Beispiel 18

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Die Titelverbindung (81 mg; 0,17 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 1,00 min MS (ES+) = 476 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (500 MHz, d⁸-DMSO): 0,92 (m, 2H); 1,32 (m, 1H); 1,55 (m, 4H); 2,55 (m, 2H); 2,85 (m, 4H); 3,40 (m, 4H); 3,79 (m, 1H); 3,88 (t, 2H); 4,33 (d, 1H); 5,65 (s, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,13 (m, 2H); 7,22 (m, 4H); 7,45 (s, 1H); 7,63 (m, 1H)

Beispiel 19

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-phenylacetyl-piperidin-3-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung (28 mg; 0,06 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

5 R_t (Methode C) = 0,93 min MS (ES+) = 462 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 0,90 (m, 2H); 1,35 (m, 1H); 1,58 (m, 4H); 2,80 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 3,40 (m, 4H); 3,69 (s, 1H); 3,85 (t, 2H); 4,33 (d, 1H); 5,60 (s, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,19 (m, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,61 (m, 1H)

10

Beispiel 20

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-phenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung (41 mg; 0,08 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

15 R_t (Methode C) = 0,91 min MS (ES+) = 462 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 0,92 (m, 2H); 1,25 (m, 1H); 1,58 (m, 4H); 2,65-4,20 (m, 12H); 5,65 (m, 2H); 6,29 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,20 (6H); 7,60 (m, 2H)

Beispiel 21

20 **3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[1-(4'-methyl-biphenyl-3-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure**

Die Titelverbindung (33 mg; 0,06 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 1,21 min MS (ES+) = 524 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 1,12 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,80-3,60 (m, 6H); 3,71 (t, 1H); 3,85 (d, 2H); 4,45 (m, 1H); 6,49 (d, 1H); 6,60 (m, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,29 (m, 4H); 7,58 (m, 4H); 7,65 (m, 1H); 7,72 (m, 2H)

Beispiel 22

30 **3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-benzoyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure**

Die Titelverbindung (46 mg; 0,10 mmol) wurde analog zu Beispiel 13 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 0,81 min MS (ES+) = 434 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d⁶-DMSO): 1,10 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 2,80-3,10 (m, 4H); 3,50 (m, 2H) 3,62 (t, 1H); 3,82 (d, 2H); 4,48 (m, 1H); 6,03 (m, 2H); 6,48 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,42 (m, 3H); 7,55 (s, 1H); 7,61 (s, 1H)

5 Beispiel 23

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-benzhydryl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

10 Eine Lösung von 50 mg (0,19 mmol) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester (Beispiel 1g) in 0,5 ml DMF wurde bei RT mit 11 mg (0,23 mmol, 50%ig) Natriumhydrid versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurden 48 mg (0,19 mmol) Bromodiphenylmethan zugesetzt und 3,5 h bei RT gerührt. Danach wurde noch für 2 h auf 60 °C erwärmt, nach Abkühlen 1 ml Wasser zugegeben, mit EA extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel lieferte 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-benzhydryl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester.

15 Das so erhaltene Produkt wurde in 0,4 mL halbkonzentrierte Salzsäure aufgenommen und für 3 min in der Mikrowelle bei 180 °C behandelt. Gefriertrocknung nach Abkühlen der Reaktionsmischung lieferte 5 mg der Titelverbindung als Bishydrochlorid.

R_t (Methode A) = 1,04 min.

MS (ES+) = 399 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 3,05 (dd, 1H); 3,11 (dd, 1H); 3,70 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 6,38 (dd, 1H); 7,02 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,23-7,51 (m, 6H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (m, 1H); 8,02 (s, br, 2H), 9,03 (s, 1H).

Beispiel 24

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

25 Eine Lösung von 60 mg (0,23 mmol) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester (Beispiel 1g) in 0,5 ml DMF wurde bei RT mit 11 mg (0,23 mmol, 50%ig) Natriumhydrid versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurden 55 mg (0,23 mmol) 1-[4-(Bromomethyl)phenyl]-1H-1,2,4-Triazol zugesetzt und 3 h bei RT gerührt. Danach wurde 1ml Wasser zugegeben, mit EA extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel lieferte 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-[1,2,4] triazol-1-yl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-

30

propionsäureethylester. Das so erhaltene Produkt wurde in 0,4 mL halbkonzentrierte Salzsäure aufgenommen und für 3min in der Mikrowelle bei 180 °C behandelt. Gefriertrocknung nach Abkühlen der Reaktionsmischung lieferte 5 mg der Titelverbindung als Bishydrochlorid.

- 5 R_t (Methode A) = 0,16 min. MS (ES+) = 390 [M+H]⁺
¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 3,03 (dd, 1H); 3,21 (dd, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,45 (s, 2H); 6,8 (d, 1H); 7,50 (d, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,70-7,78 (m, 2H); 7,86 (d, 1H); 7,95 (d, 2H); 8,08 (s, br, 2H); 8,26 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 9,38 (s, 1H).

10 **Beispiel 25**

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 24 hergestellt.

R_t (Methode A) = 1,04 min. MS (ES+) = 407 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 2,98 (dd, 1H); 3,12 (dd, 1H); 4,02 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 6,84 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,35-7,46 (m, 4H); 7,68 (m, 2H); 7,93 (s, br, 2H); 8,75 (s, br, 1H).

Beispiel 26

- 20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1,1-dioxo-1H-1,8-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 24 hergestellt.

R_t (Methode A) = 0,88 min. MS (ES+) = 411 [M+H]⁺

- 25 ¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 2,10 (s, 2H); 3,06 (dd, 1H); 3,18 (dd, 1H); 3,99 (m, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,70-7,82 (m, 5H); 7,98 (s, br, 2H); 7,99 (s, 1H); 8,46 (s, 1H).

Beispiel 27

- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 24 hergestellt, sie wurde als Bistrifluoracetat nach präparativer HPLC erhalten.

R_t (Methode A) = 0,98 min.

MS (ES+) = 413 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 2,98 (dd, 1H); 3,13 (dd, 1H); 4,06 (m, 1H); 5,61 (s, 2H); 6,78 (d, 1H); 7,42-7,53 (m, 2H); 7,63 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,84-7,98 (m, 3H); 8,02 (s, 1H); 8,09 (d, 1H); 8,92 (s, br, 1H).

5

Beispiel 28

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 24 hergestellt, sie wurde als

10 Bistrifluoracetat nach präparativer HPLC erhalten.

R_t (Methode A) = 1,09 min.

MS (ES+) = 433 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 2,98 (dd, 1H); 3,13 (dd, 1H); 4,08 (m, 1H); 5,30 (s, 2H); 6,81 (d, 1H); 6,95 (dd, 2H); 7,07 (m, 3H); 7,23 (dd, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,93 (s, br, 2H); 8,87 (s, br, 1H).

15

Beispiel 29

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-phenoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 24 hergestellt, sie wurde als

Bistrifluoracetat nach präparativer HPLC erhalten.

20

R_t (Methode A) = 1,05 min.

MS (ES+) = 415 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 2,97 (dd, 1H); 3,13 (dd, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,37 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,17 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,32-7,43 (m, 4H); 7,69 (m, 2H); 7,92 (s, br, 2H); 8,82 (s, br, 1H).

25 Beispiel 30

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-phenoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 24 hergestellt, sie wurde als

Bistrifluoracetat nach präparativer HPLC erhalten.

R_t (Methode A) = 1,08 min.

MS (ES+) = 415 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): 2,99 (dd, 1H); 3,13 (dd, 1H); 4,07 (m, 1H); 5,28 (s, 2H); 6,84 (d, 1H); 7,01 (m, 3H); 7,17 (dd, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,40 (m, 3H); 7,48 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,90 (s, br, 2H); 8,88 (s, br, 1H).

Beispiel 31**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-prop-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure****Beispiel 31a****2-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1-prop-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-malonsäuredimethylester**

5 Eine Lösung von 100 mg (0,25 mmol) 2-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-malonsäuredimethylester (Beispiel 12d) in 2 mL DMF wurde sukzessive mit 322 mg (0,99 mmol) Cäsiumcarbonat sowie 20 µL (0,27 mmol, 80% lg in Toluol) Propargylbromid versetzt. Die Mischung wurde 3 h bei RT gerührt, anschließend auf Wasser gegossen und mit EE extrahiert. Eine chromatographische
 10 Reinigung an Kieselgel lieferte 27 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1,49 (s, 9H), 1,52 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,67 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, 1H).

Beispiel 31b**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-prop-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure**

15 Eine Lösung von 40 mg (0,09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31a in 1,4 mL halbkonzentrierter Salzsäure wurde 9h bei 95 °C erhitzt. Gefriertrocknung nach Abkühlen lieferte 21 mg der Titelverbindung als Bishydrochlorid.

¹H-NMR (500MHz, d⁶-DMSO): δ = 3,11 (dd, 1H); 3,20 (dd, 1H); 3,78 (s, 1H); 4,21 (t, 1H); 5,12 (d, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,75 (m, 2H); 8,04 (s, br, 2H); 9,03 (s, 1H).
 20

Beispiel 32**3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure****Beispiel 32a****3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester**

Eine Lösung von 80 mg (0,23 mmol) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester (Beispiel 1g) in 0,5 ml DMF wurde bei RT mit 11 mg (0,23 mmol, 50%lg) Natriumhydrid versetzt und 1h gerührt. Anschließend wurden
 30

31 mg (37 µL, 0,23 mmol) 1-Brom-2-Butin zugesetzt und 1 h bei RT gerührt. Es wurde dann mit 1 mL Wasser versetzt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde

über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel lieferte 28 mg der Titelverbindung.

R_t (Methode A) = 0,69 min. MS (ES+) = 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Beispiel 32b

5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Eine Lösung von 25 mg (0,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32a in 2 mL THF wurde mit 88 μL 1N NaOH versetzt und 4h bei RT gerührt. Dann und nochmals nach Röhren über Nacht wurden je 40 μL NaOH zugesetzt. Nach weiterem Röhren für 24 h wurde mit 2N HCl neutral gestellt und die Reaktionsmischung gefriergetrocknet.

10 Präparative HPLC lieferte 5 mg der Titelverbindung als Bistrifluoracetat.

R_t (Methode A) = 0,23 min. MS (ES+) = 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 1,88 (s, 3H); 3,12 (m, 2H); 4,18 (m, 1H); 5,02 (s, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,78 (m, 2H); 8,04 (s, br, 2H); 8,97 (s, br, 1H).

15 Die folgenden Verbindungen wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt:

Beispiel 33

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure als Bishydrochlorid

20 R_t (Methode C) = 0,93 min. MS (ES+) = 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 0,93 (s, 3H); 1,00 (s, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,85 (m, 4H); 3,04 (dd, 1H); 3,20 (dd, 1H); 4,11 (t, 1H); 4,16 (m, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,73 (d, 2H); 7,81 (s, 1H); 8,02 (s, 2H, br); 9,14 (s, 1H).

25 Analog zu Beispiel 10 wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt werden:

Beispiele 34-36

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(benzhydryl-methyl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure als Bistrifluoroacetat. R_t (Methode C) = 1,18 min MS (ES+)=470 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(4-chloro-phenyl)-phenyl-methyl]-carbamoyl]-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure als Bistrifluoroacetat R_t (Methode C) = 1,22 min MS (ES+)=490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

oder

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-({[bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl]-carbamoyl}-methyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure als Bistrifluoracetat R₄ (Methode B) = 0,92 min MS (ES⁺)=516[M+H]⁺.

5

Beispiel 37

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(3-propyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Beispiel 37a

10 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäuremethylester

15 Eine Lösung von 1,00 g (3,39 mmol) (1-Benzenesulfonyl-1H-imidazol-4-yl)-essigsäuremethylester (Beispiel 1d) in 100 mL THF wurde auf -78 °C gekühlt und innerhalb von 3 min in drei Portionen mit 3,74 mL (3,74 mmol, 1M in THF) Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid versetzt. Es wurde 5 min bei dieser Temperatur gerührt und dann in einer Portion mit 0,65 g (2,26 mmol) (5-Bromomethyl-pyridin-2-yl)-carbaminsäure-tert-butylester (Beispiel 1b) versetzt. Man ließ 1 h bei -78 °C rühren und dann auf RT kommen. Der Ansatz wurde in ein Gemisch aus EA und gesättigter NaHCO₃-Lösung gegeben. Nach dem Ausschütteln wurde die organische Phase abgetrennt, über
20 Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde aus EA/Heptan rekristallisiert. Die entstandenen Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig EA und Heptan gewaschen und getrocknet. Es wurden 0,66 g der Titelverbindung erhalten.

R₄ (Methode B) = 1,30 min.

MS (ES⁺) = 501 [M+H]⁺

25 Beispiel 37b

3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäuremethylester

30 Zu einer Lösung von 0,65 g (1,29 mmol) 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäuremethylester (Beispiel 37a) in 25 mL Methanol wurden 0,80 g (5,24 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat gegeben und die Mischung 2h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem

Druck abgedampft und der Rückstand an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus CH_2Cl_2 und 10%igem Ammoniak/Methanol gereinigt.

Eine zweite Säulenchromatographie auf Kieselgel ergab 341 mg der Titelverbindung.

5 Rt (Methode B) = 0,78 min. MS (ES+) = 347 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,46 (s, 9H); 3,08 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,87 (t, 1H); 6,92 (s, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,98 (s, 1H).

Beispiel 37c

10 3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-propylureido)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}propionsäure

Die Titelverbindung wurde durch Umsetzung der Verbindung aus Beispiel 37b analog zu den Beispielen 12e – 12g und anschließendes literaturübliches Abspalten der Schutzgruppe in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1) erhalten. Anschließend wurde wie in Beispiel 10c substituiert. Die präparative HPLC ergab 8 mg der Titelverbindung als Bistrifluoracetat.

15 R_t (Methode B) = 0,73 min. MS (ES+) = 409 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 0,88 (t, 3H); 1,45 (dt, 2H); 3,07 (m, 3H); 3,18 (m, 1H); 3,97 (t, 1H); 6,28 (t, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,51 (m, 4H); 7,21 (d, 2H); 7,31 (d, 1H); 7,86 (s, 2H, br); 8,19 (s, 1H).

20 Beispiel 38

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Beispiel 38a

25 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-{1-[bis-(4-(toluene-4-sulfonyl)amino)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäuremethylester

Eine Lösung von 115 mg (0,26 mmol) 2-[1-(4-Amino-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-3-(6-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-propionsäure methyl ester (erhalten aus Beispiel 37b) wurde in 20 ml CH_3CN gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, dann wurden 60 mg (0,32 mmol) p-Tolylsulfonylchlorid, 73 μl (53 mg, 0,53 mmol)

30 Triethylamin und 0,3 mg (2,6 μmol) 4-Dimethylaminopyridin zugefügt. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Säulenchromatographie auf Kieselgel ergab 112 mg der Titelverbindung.

R_t (Methode B) = 1,45 min.

MS (ES+) = 746 [M+H]⁺

Beispiel 38b

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

- 5 Eine Lösung von 109 mg (0,146 mmol) der Verbindung gemäß Beispiel 38a in 1 ml THF wurde mit 190 µl (0,190 mmol) 1 N wässriger LiOH Lösung versetzt. Die Mischung wurde auf 40°C erwärmt und 2 Tage bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf 60°C für mehrere Stunden, wurde die Lösung auf RT abgekühlt, mit 1 N HCL neutralisiert und das THF wurde unter verminderten Druck entfernt. Die erhaltene
- 10 wässrige Lösung wurde mit präparativer HPLC gereinigt und es wurden saubere 3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure erhalten. Die Verbindung wurde in 1 ml TFA gelöst und bei RT gerührt. Nach 30 min wurde TFA unter verminderten Druck abgedampft, der Rückstand wurde in Wasser gelöst und lyophilisiert. Es wurden 24 mg der
- 15 Titelverbindung als Bistrifluoracetat erhalten.

R_t (Methode B) = 0,84 min.

MS (ES+) = 487 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,22 (s, 3H); 3,02 (dd, 1H); 3,13 (dd, 1H); 3,92 (t, 1H); 6,87 (d, 1H); 7,21 (d, 2H); 7,88 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,72 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,88 (s, 2H, br); 8,44 (s, 1H, br).

20

Beispiel 39

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3-propyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

- Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 38 hergestellt. Nur die Verseifung des
- 25 Carbonsäureesterszwischenprodukts war anders:
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3-propyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäuremethylester** (120 mg, 0,275 mmol) wurden in THF gelöst. Eine wässrige Lösung, enthaltend LiOH (1 N, 275 µl) und wässriges Hydrogenperoxid (30 %, 27 µl) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei RT und anschließend bei 50°C für
- 30 4 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit wässriger HCL (1 N) neutralisiert und anschließend wurden die Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in etwas Methanol aufgenommen und über eine C₁₈-Säule (500 mg) gefiltert. Das Methanol

wurde entfernt und das erhaltene Produkt aus Diethylether kristallisiert (100 mg, 0,237 mmol)

R_t (Methode C) = 0,93 min

MS (ES+) = 423 [M+H]⁺

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,85 (t, 3H); 1,42 (q, 2H); 2,65 (m, 1H), 2,92 (m, 1H); 3,02 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 5,00 (s, 2H); 5,50 (s, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,60 (d, 1H);
5 6,73 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,62 (s, 1H); 9,12 (s, 1H).

Beispiel 40

10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3-phenethyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 39 hergestellt.

R_t (Methode B) = 0,86 min

MS (ES+) = 485 [M+H]⁺

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,72 (m, 2H); 2,85 (m, 1H), 2,95 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 4,95 (s, 1H); 5,05 (s, 1H); 5,45 (s, 1H); 5,55 (s, 1H); 6,28 (dd, 1H);
15 6,65 (t, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,08-7,31 (m, 9H); 7,62 (m, 2H); 9,15 (s, 1H)

Beispiel 41

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3-benzyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 39 hergestellt.

R_t (Methode B) = 0,84 min

MS (ES+) = 471 [M+H]⁺

1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,65 (m, 1H); 2,92 (m, 1H), 3,45 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 4,25 (d, 2H); 5,00 (s, 2H); 5,50 (s, 2H); 6,25 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 6,78 (s, 1H);
25 7,08-7,40 (m, 9H); 7,62 (m, 2H); 9,45 (s, 1H)

Beispiel 42

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3-vinyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Verbindung wurde analog zu Beispiel 39 hergestellt.

30 R_t (method B) = 0,60 min

MS (ES+) = 407 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,68 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,18 (m, 2H); 5,00 (s, 2H); 5,50 (s, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,62-6,77 (m, 3H); 7,09 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 7,82 (m, 2H).

5 Beispiel 43

3-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Verbindung wurde analog zu den Beispielen 37a-37b und 10b hergestellt. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte wie beschrieben.

10 R_t (Methode C) = 1,13 min MS (ES+) = 462 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,75 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,98 (d, 2H); 6,07 (s, 1H); 6,10 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,20-7,35 (m, 9H); 7,39 (s, 1H); 7,40 (t, 1H); 8,78 (d, 1H).

15 Beispiel 44

3-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-{1-[[4-(4-chloro-phenyl)-phenyl-methyl]-carbamoyl]-methyl}-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Verbindung wurde analog zu den Beispielen 37a-37b und 10b hergestellt. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgte wie beschrieben.

20 R_t (Methode C) = 1,26 min MS (ES+) = 496 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,78 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 3,50 (s, 2H); 3,75 (m, 1H); 3,95 (d, 2H); 6,08 (s, 1H); 6,11 (d, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,20-7,41 (m, 9H); 7,60 (t, 1H); 8,85 (d, 1H).

25 Die Beispiele 45 und 46 wurden analog wie oben beschrieben hergestellt.

Beispiel 45

3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-tert-butylureido)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}propionsäure als Bis-trifluoracetat

30 R_t (Methode B) = 0,75 min MS (ES+) = 423 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,29 (s, 9H); 3,10 (dd, 1H); 3,28 (dd, 1H); 4,09 (t, 1H); 6,71 (d, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,56 (d, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 9,28 (s, 1H).

5 Beispiel 46

3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-benzylureido)phenyl]-1H-imidazol-4-yl}propionsäure als Bistrifluoracetat

R_t (Methode B) = 0,81 min

MS (ES⁺) = 457 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,03 (dd, 1H); 3,18 (dd, 1H); 3,99 (t, 1H); 4,32 (d, 2H); 6,79 (t, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,49 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 7,72 (s, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,88 (s, 2H, br); 8,71 (s, 1H, br); 8,86 (s, 1H).

Beispiel 47

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester

15 Die Titelverbindung wurde als Hydrochlorid analog zu Beispiel 2 synthetisiert.

R_t (Methode C) = 0,87 min

MS (ES⁺) = 343 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, d⁸-DMSO): 1,12 (t, 3H), 1,13-1,27 (m, 1H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 3H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,21-4,27 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 3H), 8,08 (s, 2H), 9,12 (s, 1H).

Pharmakologische Beispiele

Die hergestellten Substanzen wurden mit dem Actichrome Plasma TAFI Activity Kit der Firma American Diagnostica (Pr.Nr. 874) auf Inhibition von TAFIa geprüft. Dabei wurden zu 1 μ L 5 mM DMSO-Lösung der Substanz 29 μ L Testpuffer (20mM Hepes, 150mM NaCl, pH 7,4) und 10 μ L TAFIa (American Diagnostica Pr.Nr. 874TAFIA; 2.5 /ml) gegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur in einer 96 half-well Mikrotiterplatte inkubiert. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 10 μ L TAFIa „Developer“ (1:2 mit Wasser vorverdünnt) gestartet. Der Zeitverlauf der Reaktion wurde bei 420 nm in einem Mikrotiterplattenreader (SpectraMax plus 384; Fa. Molecular Devices) über 15 Minuten verfolgt.

Die IC_{50} wurde aus den gemittelten Werten (Doppelbestimmung) einer Verdünnungsreihe der Substanz mit Hilfe der Software Grafit 4 (Erithacus Software, UK) berechnet.

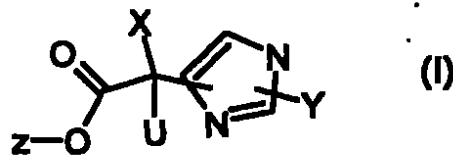
Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 1:

Verbindung aus	TAFIa-Enzym-Assay IC ₅₀ [µM]
Beispiel 1	0,030
Beispiel 7	0,016
Beispiel 8	1,13
Beispiel 9	0,439
Beispiel 10	0,023
Beispiel 12	0,015
Beispiel 13	0,012
Beispiel 15	0,012
Beispiel 16	0,038
Beispiel 17	0,011
Beispiel 18	0,021
Beispiel 25	10,51
Beispiel 27	1,11
Beispiel 28	1,44
Beispiel 31	0,87
Beispiel 33	0,003
Beispiel 37	0,045
Beispiel 38	0,050

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- U für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)-$ Alkyl,
 - 3) $-(C_3-C_8)-$ Cycloalkyl,
 - 4) Fluor,
 - 5) $-O-CF_3$ oder
 - 6) $-CF_3$,

X für den Rest der Formel II



steht, worin

m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

- A1 für
- 1) $-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, oder
 - 2) $-O-(CH_2)_n$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

steht

- A2 für
- 1) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring mindestens ein N-Atom enthält und durch eine Aminogruppe substituiert ist und zusätzlich unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1-C_3)-$ Alkyl, Halogen, $-CF_3$ oder $-O-CF_3$ substituiert sein kann,

- 2) $-(C_1-C_6)-$ Alkyl- NH_2 oder
- 3) $-(C_3-C_8)-$ Cycloalkyl- NH_2 , steht,

Y für 1) den Rest der Formel III



steht, wobei

- a) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkinylen steht, worin Cycloalkyl oder Alkinylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R1 substituiert ist,
- A4 für $-N(R_2)_2-$ steht, worin R2 wie unten definiert ist und die Bedeutung der beiden R2-Reste unabhängig voneinander ist,
- A5 wegfällt, o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, und
- R10 für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht,
- b) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R1 substituiert ist,
- A4 für $-N(R_2)-$ steht, und
- A5 für
- a)1) $-C(O)-R_3$,
 - a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,
 - a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder
 - a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,
- o die ganze Zahl 1 bedeutet und
- p die ganze Zahl 1 bedeutet,
- c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 8 Ringatomen steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- A4 und A5 wie unter b) definiert sind,
- wobei A5 an das N-Atom von A3 gebunden ist,
- o die ganze Zahl Null bedeutet und
- p die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder
- d) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het ein 4- bis 15-gliedriger Het-Ring ist und Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch =O oder R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet ,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-(CH_2)_q$ -(C₆-C₁₄)-Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für -O- steht,

A5 für -(C₆-C₁₄)-Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

o und p die ganze Zahl 1 bedeuten und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

g). -CH(-(C₆-C₁₄)-Aryl)-(C₆-C₁₄)-Aryl,

wobei R1 für

a) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₁-C₆)-Alkyl, -(C₀-C₄)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, -CF₃, =O, -O-CF₃ oder Halogen substituiert ist,

b) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring,

c) -(C₁-C₆)-Alkyl,

d) -(C₀-C₄)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃ oder

g) Halogen steht,
wobei R2 für

- a) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-CF_3$ oder
- e) Wasserstoffatom steht,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

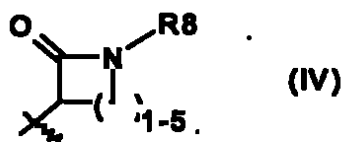
- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom steht,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_{10})$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom steht, oder

R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom noch ein bis zwei zusätzliche Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann,

Y für 2) den Rest der Formel IV,



steht,

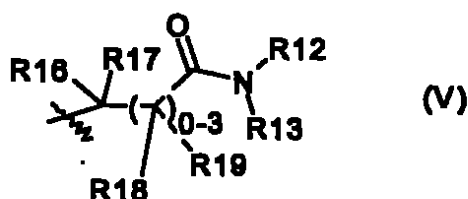
wobei R8 für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

e) Wasserstoffatom steht,

Y für 3) den Rest der Formel V,



steht, wobei für den Fall a)

R12 für 1) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ steht, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

2) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-(C}_3\text{-C}_8\text{)-Cycloalkyl}$ steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$ steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-Het}$ steht, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und

R13 für 1) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-Aryl}$, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

2) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-Het}$, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

wobei für den Fall b)

R12 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het bedeuten, worin Het und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,

3) Halogen,

4) $-OH$,

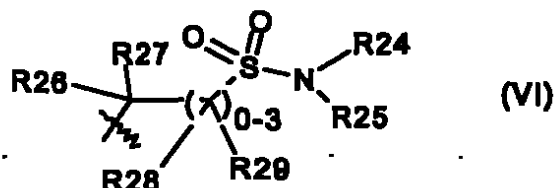
5) $-NH_2$,

6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

7) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R16 und R17 oder R18 und R19 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen, oder

Y für 4) den Rest der Formel VI,



steht, wobei

R24 und R25 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,
- 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder
- 5) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen, der zusätzlich zu dem Stickstoffatom noch ein bis zwei zusätzliche Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann,

R26, R27, R28 und R29 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) Halogen,
- 4) $-OH$,
- 5) $-NH_2$,

- 6) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, worin Alkyl und Aryl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder
- 7) $-(C_0-C_3)\text{-Alkyl-Het}$, worin Alkyl und Het jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R26 und R27 oder R28 und R29 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen,

Z für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl-OH}$,

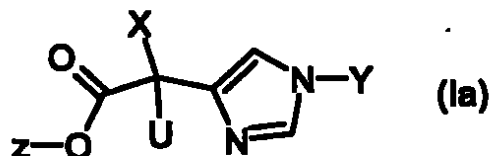
4) $-(C_0-C_4)\text{-Alkyl-}(C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl}$,

5) $-(C_1-C_{10})\text{-Alkyl-O-C(O)-O-R1}$,

6) $-(CH_2)_r\text{-}(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist und r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

7) $-(CH_2)_s\text{-Het}$, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist und s die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, steht.

2. Verbindung der Formel Ia gemäß Anspruch 1, wobei



U für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,

3) $-(C_3-C_6)\text{-Cycloalkyl}$,

4) Fluor,

5) $-O-CF_3$ oder

6) $-CF_3$ steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin
m die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,

A1 für 1) $-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, oder
2) $-O-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

steht

A2 für 1) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring ausgewählt ist
aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl,
Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinollinyl,
4H-Chinoliziny, Chinoxalinyl, Chinucidinyl, Chromanyl, Chromenyl,
Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl,
1H-Indazolyl, Indollinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl,
Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny
(Benzimidazolyl), Isothiazolidinyl, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl,
Isoxazolidinyl, 2-Isoxazoliny, Morpholiny, Naphthyridiny,
Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl,
1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Pyrimidinyl,
Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny,
Phenoxathiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny,
Pteridiny, Puriny, Pyrany, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny,
Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazolyl, Pyridolimidazolyl, Pyridothiazolyl,
Pyridothiophenyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrrolidinyl, Pyrroliny, Pymolliny,
2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinolinyl,
Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-
Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl,
Thiazolyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl,
Thiomorpholiny, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl,
1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl und worin der Het-Ring durch eine
Aminogruppe substituiert ist und zusätzlich unabhängig voneinander ein-,
zwei- oder dreifach durch ein $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, Halogen, $-CF_3$ oder $-O-$
 CF_3 substituiert sein kann,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl- NH_2 oder

3) $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl-NH}_2$, steht,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

a) A3 für $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$ oder $-(C_2-C_6)\text{-Alkynyl}$ steht, worin Cycloalkyl oder Alkynyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R_1 substituiert ist,

A4 für $-N(R_2)_2$ steht, worin R_2 wie unten definiert ist und die Bedeutung der beiden R_2 -Reste unabhängig voneinander ist,

A5 wegfällt, o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, und

R_{10} für Wasserstoffatom, $-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ oder Phenyl steht,

b) A3 für $-(C_3-C_8)\text{-Cycloalkyl}$ steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-R_{10}$ oder R_1 substituiert ist,

A4 für $-N(R_2)-$ steht, und

A5 für a) 1) $-C(O)-R_3$,

a) 2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a) 3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a) 4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet,

c) A3 für cyclisches Amin aus der Gruppe Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane oder Azocane steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R_1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

wobei A5 an das N-Atom von A3 gebunden ist,

o die ganze Zahl Null bedeutet und

p die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder

d) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})\text{-Aryl}$ steht, worin Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl und

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch =O oder R1 substituiert ist,

A4 und A5 wie unter b) definiert sind,

o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet ,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-(CH_2)_q$ -(C₆-C₁₄)-Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für -O- steht,

A5 für $-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

o und p die ganze Zahl 1 bedeuten und

q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

g) -CH(Phenyl)-Phenyl,

wobei R1 für

a) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $-(C_0-C_4)$ -Alkyl- $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, -CF₃, =O, -O-CF₃ oder Halogen substituiert ist,

b) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het wie oben definiert ist,

c) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl,

- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,
- e) $-CF_3$,
- f) $-O-CF_3$ oder
- g) Halogen steht,

5

wobei R2 für

- a) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-CF_3$ oder
- e) Wasserstoffatom steht,

10

15

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

- a) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom steht,

20

25

30

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_{10})$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom steht, oder

R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen ausgewählt aus der Gruppe Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Oxazol, Piperazin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol,

Y für 2) den Rest der Formel IV steht, wobei die Formel IV eine Verbindung aus der Gruppe Azetidin-2-on, Pyrrolidin-2-on, Piperidin-2-on, Azepan-2-on und Azocan-2-on ist und am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist,

wobei R8 für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig

voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

- b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom steht,

Y für 3) den Rest der Formel V, wobei für den Fall a)

R12 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und

R13 für 1) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het steht, worin Alkyl und Het wie oben definiert sind und jeweils unsubstituiert oder unabhängig

voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

für den Fall b)

- R12 für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)-$ Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
 - 3) $-(C_0-C_3)-$ Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
 - 4) $-(C_0-C_3)-$ Alkyl-Het steht, worin Het unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander $-(C_6-C_{14})$ -Aryl oder Het bedeuten, worin Het und Aryl jeweils wie oben definiert sind und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-(C_1-C_4)-$ Alkyl oder R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_6)-$ Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,
- 3) Halogen,
- 4) $-OH$,
- 5) $-NH_2$,
- 6) $-(C_0-C_3)-$ Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

7) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder R16 und R17 oder R18 und R19 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, oder Y für 4) den Rest der Formel VI, steht, wobei

R24 und R25 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

5) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, oder

R24 und R25 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring mit 3 bis 8 Ringatomen aus der Gruppe Propylamin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Oxazol, Piperazin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol,

R26, R27, R28 und R29 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,

3) Halogen,

4) $-OH$,

5) $-NH_2$,

6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Alkyl und Aryl wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

7) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Het, worin Alkyl und Het wie oben definiert ist und jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, oder

R26 und R27 oder R28 und R29 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom an das sie jeweils gebunden sind einen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

Z für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3) (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

4) $-(C_1-C_{10})$ -Alkyl-O-C(O)-O-R1,

5) $-(CH_2)_r$ - (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist und r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, oder

6) $-(CH_2)_s$ -Het, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist und s die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet, steht

3. Verbindung der Formel Ia gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei

U für Wasserstoffatom, $-CF_3$, Fluor oder $-CH_3$ steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin

m die ganze Zahl 1 bedeutet,

- A1 für 1) $-(CH_2)-$,
 2) $-O-(CH_2)_n-$, worin n die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder
 3) kovalente Bindung steht,
- A2 für 1) Aminopyridyl, worin Aminopyridyl unsubstituiert oder
 5 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)-$
 Alkyl, Halogen oder $-CH_3$ substituiert ist,
 2) Amino-thiazolyl, worin Amino-thiazolyl unsubstituiert oder
 unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_3)-$
 Alkyl, Halogen oder $-CH_3$ substituiert ist,
 10 3) $-(C_1-C_3)-Alkyl-NH_2$ oder
 4) $-(C_3-C_8)-Cycloalkyl-NH_2$ steht,
- Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei
 a) A3 für $-(C_3-C_8)-Cycloalkyl$ oder $-(C_2-C_6)-Alkynyl$ steht, worin
 15 Cycloalkyl oder Alkynyl unsubstituiert oder unabhängig
 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
 A4 für $-N(R_2)_2-$ steht, worin R2 wie unten definiert ist und die
 Bedeutung der beiden R2-Reste unabhängig voneinander ist,
 A5 wegfällt und
 o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet,
 20 b) A3 für $-(C_3-C_6)-Cycloalkyl$ steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert
 oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1
 substituiert ist,
 A4 für $-N(R_2)-$ steht, und
 A5 für a) 1) $-C(O)-R_3$,
 25 a) 2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,
 a) 3) $-(SO_2)-R_6$ oder
 a) 4) $-C(O)-O-R_7$ steht,
 o die ganze Zahl 1 bedeutet und
 p die ganze Zahl 1 bedeutet,

- c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 8 Ringatomen steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 und A5 wie unter b) definiert sind, wobei A5 an das N-Atom von A3 gebunden ist, o die ganze Zahl Null bedeutet und p die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, oder
- d) A3 für $-(CH_2)_q-(C_6-C_{14})$ -Aryl steht, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 und A5 wie unter b) definiert sind, o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet und p die ganze Zahl 1 bedeutet und q die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het Pyrrolidin, Benzothiophen oder Piperidin ist, welches unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch =O oder R1 substituiert ist, A4 und A5 wie unter b) definiert sind, o die ganze Zahl Null oder 1 bedeutet, p die ganze Zahl 1 und r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- f) A3 für $-(CH_2)_q$ -Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 für -O- steht, A5 für Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, o und p die ganze Zahl 1 bedeuten und q die ganze Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- wobei R1 für

a) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

b) Triazolyl oder Pyridinyl,

c) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,

e) $-CF_3$,

f) $-O-CF_3$,

g) Fluor oder

h) Chlor steht

wobei R2 für

a) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

d) $-CF_3$ oder

e) Wasserstoffatom steht,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom stehen,
- wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für
- a) -(C₁-C₆)-Alkyl oder -(C₂-C₆)-Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) -(C₆-C₁₄)-Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) 4- bis 15-gliedriger Het-Ring, worin Het-Ring unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- d) -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder
- e) Wasserstoffatom stehen, oder
- R4 und R5 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Ring der sich von Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepane, Azocane, Azepin, Dioxazol, Dioxazin, 1,4-Diazepan, 1,2-Diazepin, 1,3-Diazepin, 1,4-Diazepin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Isothiazol, Isothiazolidin, Isothiazolin, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, 2-Isoxazolin, Ketopiperazin, Morpholin, [1,4]Oxazepan, Oxazol, Piperazin, Pyrazin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridazin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrrolidinon, Pyrrolin, Tetrahydropyridin, Thiazol, Thiadiazol, Thiazolidin, Thiazolin, Thiomorpholin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,3-Triazol oder 1,2,4-Triazol ableitet,

Y für 2) den Rest der Formel IV ausgewählt aus der Gruppe Azetidin-2-on, Pyrrolidin-2-on oder Piperidin-2-on, wobei der Rest am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist, wobei R8 für

- a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,
- c) Wasserstoffatom oder
- d) $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

Y für 3) den Rest der Formel V, wobei für den Fall a)

R12 für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht und

R13 für 1) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

2) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Pyridyl steht, worin Alkyl und Pyridyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

für den Fall b)

R12 für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Pyridyl steht, worin Alkyl und Pyridyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Phenyl oder Pyridyl bedeuten, worin Phenyl oder Pyridyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,

3) Fluor,

4) $-OH$,

5) $-NH_2$ oder

6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

Y für 4) den Rest der Formel VI, steht, wobei

R24 und R25 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, oder

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen, oder

R26, R27, R28 und R29 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach
5 durch R1 substituiert ist,
- 3) Fluor,
- 4) $-OH$,
- 5) $-NH_2$ oder
- 6) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils
10 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach
durch R1 substituiert sind, stehen und

Z für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht.

4. Verbindung der Formel Ia gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei

15 U für Wasserstoffatom steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin

m die ganze Zahl 1 bedeutet,

A1 für $-CH_2-$ steht,

A2 für Aminopyridyl, worin Aminopyridyl unsubstituiert oder unabhängig
20 voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen oder $-CH_3$
substituiert ist,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

a) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder
unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und
25 A4 und A5 wegfallen,

b) A3 für $-(C_2-C_4)$ -Alkynyl, worin Alkynyl unsubstituiert oder unabhängig
voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und A4 und A5
wegfallen,

c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 8 Ringatomen steht, worin cyclisches
30 Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach
durch R1 substituiert ist, und A4 und A5 wegfallen,

d) A3 für $-(CH_2)_q$ -Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 für $-N(R_2)-$ steht, worin R2 wie unten definiert ist,

A5 für a)1) $-C(O)-R_3$,

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet und

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, oder 2 bedeutet,

e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het ein Pymolidin oder Piperidin ist, welches unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 entfällt und A5 wie unter d) definiert ist, wobei A5 an das Stickstoffatom von A3 gebunden ist,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-CH_2$ -Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für $-O-$ steht,

A5 für Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, wobei R1 für

a) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,

b) Triazolyl oder Pyridinyl,

c) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,

e) $-CF_3$,

f) $-O-CF_3$,

g) Fluor oder

i) Chlor steht,

wobei R2 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_3)$ -Alkyl steht, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

5 wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

10 c) Wasserstoffatom, oder

d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkenyl, worin Alkyl oder Alkenyl,

15 unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) Wasserstoffatom oder,

20 d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

Y für 2) den Rest eines Pyrrolidin-2-on steht, wobei der Rest am

Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist, wobei R8 für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

25 b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

c) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

30 Y für 3) den Rest der Formel V, wobei

R12 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und

R13 für $-CH(R_8)-R_9$ steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Phenyl oder Pyridyl bedeuten, worin Pyridyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, und

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist, oder
- 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, und

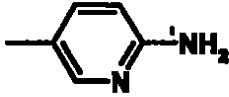
- Z für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 - 3) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl-OH,
 - 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkyl- (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder
 - 5) $-(C_1-C_{10})$ -Alkyl-O-C(O)-O- (C_3-C_6) -Cycloalkyl steht.

5. Verbindung der Formel Ia gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei

U für Wasserstoffatom steht,

X für den Rest der Formel II steht, worin m die ganze Zahl 1 bedeutet,

A1 für $-CH_2-$ steht,

A2 für den Rest  steht, welcher unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, J oder $-CH_3$ substituiert ist,

Y für 1) den Rest der Formel III steht, wobei

a) A3 für $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl steht, worin Cycloalkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und A4 und A5 wegfallen,

b) A3 für $-(C_2-C_4)$ -Akinylen steht, worin Akinylen unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 und A5 wegfallen,

c) A3 für cyclisches-Amin mit 3 bis 6 Ringatomen steht, worin cyclisches Amin unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, und A4 und A5 wegfallen,

d) A3 für $-(CH_2)_q$ -Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, A4 für $-N(R_2)-$ steht, worin R2 wie unten definiert ist,

A5 für a)1) $-C(O)-R_3$,

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

a)3) $-(SO_2)-R_6$ oder

a)4) $-C(O)-O-R_7$ steht,

o die ganze Zahl 1 bedeutet,

p die ganze Zahl 1 bedeutet und

q die ganze Zahl Null, 1, oder 2 bedeutet,

e) A3 für $-(CH_2)_r$ -Het steht, worin Het ein Pyrrolidin oder Piperidin ist, welches unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 entfällt und A5 wie unter d) definiert ist, wobei A5 an das Stickstoffatom von A3 gebunden ist,

p die ganze Zahl 1 und

r die ganze Zahl Null, 1, 2 oder 3 bedeutet,

f) A3 für $-CH_2$ -Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

A4 für $-O-$ steht,

A5 für Phenyl steht, wobei Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

wobei R1 für

- a) Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist,
- b) Pyridyl oder Tetrazolyl,
- c) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl,
- e) $-CF_3$,
- f) $-O-CF_3$,
- g) Fluor oder
- i) Chlor steht,

wobei R2 für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_3)$ -Alkyl steht, worin Alkyl

unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

wobei R3, R6 und R7 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, worin Alkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

c) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

wobei R4 und R5 gleich oder verschieden sind unabhängig voneinander für

a) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkenyl, worin Alkyl oder $-(C_2-C_6)$ -Alkenyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

b) Phenyl, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

c) Wasserstoffatom oder

d) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, worin Cycloalkyl, unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, stehen,

Y für 2) den Rest eines Pyrrolidin-2-on steht, wobei der Rest am Stickstoffatom jeweils durch R8 substituiert ist, wobei R8 für Phenyl steht, worin Phenyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

5 Y für 3) den Rest der Formel V steht, wobei R12 für Wasserstoffatom oder-(C₁-C₆)-Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist steht und

R13 für -CH(R8)-R9 steht, wobei R8 und R9 unabhängig voneinander Phenyl oder Pyridyl bedeuten, worin Pyridyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind,

R16, R17, R18 und R19 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

15 1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₃)-Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch R1 substituiert ist, oder

3) -(C₀-C₃)-Alkyl-Phenyl, worin Alkyl und Phenyl jeweils unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert sind, stehen, und

20 Z für Wasserstoffatom steht.

6. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-methylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-Isopropylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-cyclopropyl-methylester,

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-2-hydroxy-ethylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-1-cyclohexyl-oxycarbonyloxy-ethylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclopentyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure-isopropylester,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(3-phenyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-diphenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-benzoyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-benzoyl-piperidin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-[2-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-3-yl]-ethyl]-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-diphenylacetyl-piperidin-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-[2-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-phenylacetyl-piperidin-3-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[2-(1-phenylacetyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[1-(4'-methyl-biphenyl-3-carbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1-benzoyl-piperidin-4-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-benzhydryl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-
 5 propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(1,1-dioxo-1H-1,6-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-1H-
 imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,
 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(2-phenoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-phenoxy-benzyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-prop-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-but-2-ynyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4,4-dimethyl-cyclohexyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(benzhydryl-methyl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-
 yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(4-chloro-phenyl)-phenyl-methyl]-carbamoyl]-methyl)-
 20 1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[(bis-(4-methoxy-phenyl)-methyl)-carbamoyl]-methyl)-1H-
 imidazol-4-yl]-propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(3-propyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,
 25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-propyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-phenethyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-
 30 propionsäure,
 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[3-(3-benzyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl]-
 propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3-vinyl-ureido)-benzyl]-1H-imidazol-4-yl}-
propionsäure,

3-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-{1-[(benzhydryl-carbamoyl)-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-
propionsäure,

5 3-(2-Amino-thiazol-4-yl)-2-[1-[[[4-chloro-phenyl]-phenyl-methyl]-carbamoyl]-methyl]-
1H-imidazol-4-yl]- propionsäure,

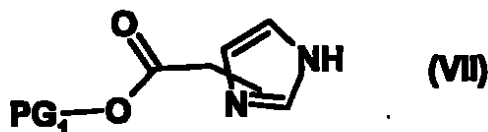
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-tert-butyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-
propionsäure,

10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[4-(3-benzyl-ureido)-phenyl]-1H-imidazol-4-yl}-
propionsäure oder

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-cyclohexyl-1H-imidazol-4-yl)-propionsäureethylester ist.

7. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man

15 a) eine Verbindung der Formel VII



wobei PG1 für eine Carboxylschutzgruppe steht, in eine Verbindung der Formel
I gemäß Anspruch 1 umwandelt,

20 b) eine nach Verfahren a) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine
geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in
enantio-meren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen
Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder
Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie
Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung
25 der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder

c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I
entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder
basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

5

9. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Therapie all solcher Erkrankungen, die die mit Thrombosen, Embollen, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

10

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und dessen Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrome oder Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/003630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D409/14 C07D417/06 A61K31/435
A61K31/41 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/013526 A (MERCK & CO. INC; BARROW, JAMES, C; SELNICK, HAROLD, G; NANTERNET, PHIL) 20 February 2003 (2003-02-20) Beispiele page 1 - page 2; claim 1	1-10
X	BARROW ET AL.: "Synthesis and Evaluation of Imidazole Acetic Acid Inhibitors of Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor as Novel Antithrombotics" J. MED. CHEM., vol. 46, 2003, pages 5294-5297, XP002338234 Verbindungen 9d-9j, 10d-10j -/-	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

28 July 2005

Date of mailing of the International search report

08/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/003630

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	NANTERMET ET AL.: "Imidazole acetic acid TAFAla inhibitors: SAR studies centered around the basic P'1 group" BIOORG. & MED. CHEM. LETT., vol. 14, September 2004 (2004-09), pages 2141-2145, XP002338235 Verbindungen gemäss Tabelle 3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

--
2. ☒ Claims Nos.: 1
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of IL2

Claim: 1

The current claims 1 and 7-10 relate to a disproportionately large number of possible products, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

The subject matter of claim 1 was therefore not searched, and the subject matter of claims 7-10 only insofar as these claims appear supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to compounds (Ia).

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATI N A M E R R E H E R C H E N B E R I C H T

Internationales Abkommen
PCT/EP2005/003630

A. KLASSEIERUNG DES ANMELDUNGSBEGRIFFES
IPK 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D409/14 C07D417/06 A61K31/435
A61K31/41 A61P7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE
Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationsystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/013526 A (MERCK & CO. INC; BARROW, JAMES, C; SELNICK, HAROLD, G; NANTERMET, PHIL) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Beispiele Seite 1 - Seite 2; Anspruch 1	1-10
X	BARROW ET AL.: "Synthesis and Evaluation of Imidazole Acetic Acid Inhibitors of Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor as Novel Antithrombotics" J. MED. CHEM., Bd. 46, 2003, Seiten 5294-5297, XP002338234 Verbindungen 9d-9j, 10d-10j	1-10
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst vor oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juli 2005

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

08/08/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchebehörde
Europäisches Patentamt, P.O. Box 1
NL - 2000 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 91 661 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Berechtigter Beauftragter

Fritz, M

C.(Fortsetzung) ALS WESSENTLICH ANGEZEICHNETE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	NANTERMET ET AL.: "Imidazole acetic acid TAFAla inhibitors: SAR studies centered around the basic P'1 group" BIOORG. & MED. CHEM. LETT., Bd. 14, September 2004 (2004-09), Seiten 2141-2145, XP002338235 Verbindungen gemäss <u>Tabelle 3</u>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/003630

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich _____
2. ☒ Ansprüche Nr. 1
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine einvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten: _____

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1

Die geltenden Patentansprüche 1,7-10 beziehen sich auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Produkte, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Artikels 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Artikels 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 wurde daher nicht recherchiert, und der Gegenstand der Ansprüche 7-10 nur insoweit, als diese im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen (Ia)

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(a) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003630

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 C07D409/14 C07D417/06 A61K31/435
A61K31/41 A61P7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/013526 A (MERCK & CO. INC; BARROW, JAMES, C; SELNICK, HAROLD, G; NANTERMET, PHIL) 20 February 2003 (2003-02-20) Beispiele page 1 - page 2; claim 1	1-10
X	BARROW ET AL.: "Synthesis and Evaluation of Imidazole Acetic Acid Inhibitors of Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor as Novel Antithrombotics" J. MED. CHEM., vol. 46, 2003, pages 5294-5297, XP002338234 Verbindungen 9d-9j, 10d-10j -/-	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2005

Date of mailing of the international search report

08/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3540, Tx. 31 861 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2005/003630

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	NANTERMET ET AL.: "Imidazole acetic acid TAFAla inhibitors: SAR studies centered around the basic P'1 group" BIOORG. & MED. CHEM. LETT., vol. 14, September 2004 (2004-09), pages 2141-2145, XP002338235 Verbindungen gemäß Tabelle 3	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of IL2

Claim: 1

The current claims 1 and 7-10 relate to a disproportionately large number of possible products, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought.

The subject matter of claim 1 was therefore not searched, and the subject matter of claims 7-10 only insofar as these claims appear supported and disclosed in the above sense, that is the parts relating to compounds (Ia).

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

- (19) **Organización Mundial de la Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
OMPI
- (43) **Fecha de Publicación Internacional**
10 November de 2005 (10.11.2005)
PCT
- (10) **Número de Publicación Internacional**
WO 2005/105781 A1

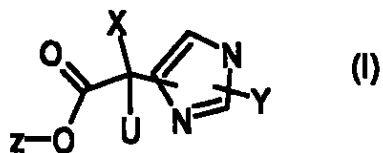
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 401/06
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/003630
(22) Fecha de Presentación Internacional: 7 Abril 2005 (07.04.2005)
(25) Idioma de Presentación: Alemán
(26) Idioma de Publicación: Alemán
(30) Datos de Prioridad: 10 2004 020 186.2 22 Abril 2004 (22.04.2004) DE
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** (Alemania/Alemania); Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt, Alemania.
- (72) Inventores: y
(75) Inventores/Solicitantes (sólo US): **KALLUS Christopher** (DE/DE); Gotenstrasse 1, 65929 Frankfurt (Alemania), **HEITSCH Holger** (DE/DE); Castellumstrasse 52, 55252 Mainz-Kastel (Alemania), **LINDENSCHMIDT Andreas** (DE/DE); Brahmsstrasse 4, 65812 Bad Soden (Alemania), **GRUENEBERG Sven** (DE/DE); Heingraben 11, 65779 Kelkheim (Alemania).
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

Con Reporte de Búsqueda Internacional.

(54) Título: DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE TAF1a.

(57) Resumen : La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



Que son inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activada. Los compuestos de fórmula (I) resultan adecuados para producir medicamentos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades acompañadas de trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE TAFIa

La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I que inhiben la enzima TAFIa (inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado), a procesos para su preparación y a su uso como medicamentos.

La enzima TAFIa es producida, por ejemplo, a través de la activación de la trombina a partir del zimógeno, un inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI). La enzima TAFI también se denomina procarboxipeptidasa B plasmática, procarboxipeptidasa U o procarboxipeptidasa R, y es una proenzima similar a la carboxipeptidasa B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, pp. 2511 – 2518).

Durante la formación de un coágulo se genera trombina como producto final de la cascada de la coagulación, e induce la conversión del fibrinógeno plasmático soluble en una matriz de fibrina insoluble. Al mismo tiempo, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis endógeno TAFI. Por tanto, el TAFI activado (TAFIa) se produce durante la formación de trombos y la lisis del zimógeno TAFI mediante la acción de la trombina; la trombomodulina, en un complejo con la trombina, aumenta este efecto aproximadamente 1250 veces. El TAFIa escinde aminoácidos básicos en el extremo carboxi de los fragmentos de fibrina. La pérdida de las lisinas carboxi-terminales como sitios de unión para el plasminógeno conduce, entonces, a la inhibición de la fibrinólisis. Unos inhibidores eficaces de la TAFIa evitan la pérdida de estos sitios de unión de lisina de alta afinidad para el plasminógeno y, de esta manera, ayudan a la fibrinólisis endógena por la plasmina: los inhibidores de TAFIa tienen efectos profibrinolíticos.

Para mantener la hemostasis en sangre se han desarrollado mecanismos que conducen a la coagulación de la sangre y a la ruptura de coágulos; éstos están en equilibrio. Si un equilibrio alterado favorece la coagulación, la fibrina se produce en mayores cantidades, de forma que los procesos patológicos de la formación de trombos pueden conducir a estados patológicos graves en seres humanos.

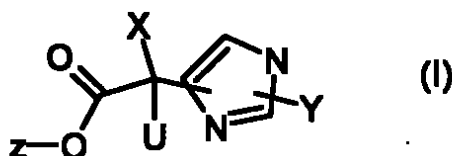
Al igual que una excesiva coagulación puede conducir a estados patológicos graves provocados por la trombosis, un tratamiento antitrombótico implica el riesgo

de sangrado no deseado a través de la alteración de la formación de un tapón hemostático necesario. La inhibición de TAFIa aumenta la fibrinólisis endógena (sin influir en la coagulación y agregación plaquetaria), es decir, el equilibrio alterado se desplaza a favor de la fibrinólisis. Por tanto, es posible contrarrestar la
 5 formación de un trombo clínicamente importante y aumentar la lisis de un coágulo preexistente. Por otra parte, no se dificulta la construcción de un tapón hemostático, de forma que, probablemente, no se espera una diatesis hemorrágica (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, pp. 1566 – 1574).

10 Ya se han descrito inhibidores de TAFIa en las solicitudes internacionales WO03/013526 y WO03/061653.

Los inhibidores de TAFIa de la invención resultan adecuados para un uso profiláctico y terapéutico en seres humanos que padecen trastornos asociados con
 15 trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Resultan adecuados para una terapia aguda y a largo plazo.

La invención, por tanto, se refiere a un compuesto de fórmula I



20

y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o la sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la que

- 25 U es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
 - 3) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
 - 4) flúor,
 - 5) -O-CF₃ o
 - 30 6) -CF₃,

X es el radical de fórmula II



en la que

m es el número entero cero o 1,

A1 es 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero 1, 2 ó 3, o

5 2) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

A2 es 1) un anillo Het de 4 a 15 miembros que comprende al menos un átomo de N, y está sustituido con un grupo amino y también puede estar sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con un -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno, -CF₃ o -O-CF₃,

10 2) -alquil(C₁-C₆)-NH₂ o

3) -cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂,

Y es 1) el radical de fórmula III



en la que

15 a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)- o -alquinileno(C₂-C₆)-, en los que el cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1, A4 es -N(R2)₂-, en el que R2 es como se define a continuación, y los dos radicales R2 se definen independientemente entre sí,

20 A5 está ausente, o es el número entero cero o 1, y

R10 es hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆)- o -arilo(C₆-C₁₄)-,

b) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,

25 A4 es -N(R2)-, y

A5 es a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6, o

a)4) -C(O)-O-R7,

30 o es el número entero 1, y

p es el número entero 1,

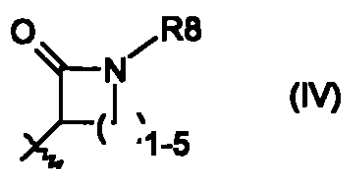
- c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b),
5 en el que A5 está unido al átomo de N de A3,
o es el número entero cero, y
p es el número entero cero o 1, o
- d) A3 es $-(CH_2)_q\text{-arilo}(C_6\text{-}C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces
10 con R1,
A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1, y
p es el número entero 1, y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- e) A3 es $-(CH_2)_r\text{-Het}$, en el que Het es un anillo Het de 4 a 15
15 miembros, y el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con = O o R1,
A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1,
20 p es el número entero 1, y
r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- f) A3 es $-(CH_2)_q\text{-arilo}(C_6\text{-}C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces
25 con R1,
A4 es -O-,
A5 es $\text{-arilo}(C_6\text{-}C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
o y p son el número entero 1 y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- g) $-\text{CH}(\text{-aril}(C_6\text{-}C_{14}))\text{-arilo}(C_6\text{-}C_{14})-$,
30 en la que R1 es

- a) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₆)-, -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈)-, -CF₃, =O, -O-CF₃ o halógeno,
- 5 b) un anillo Het de 4 a 15 miembros,
- c) -alquilo(C₁-C₆)-,
- d) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈)-,
- e) -CF₃,
- f) -O-CF₃ o
- 10 g) halógeno,
- en la que R₂ es
- a) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está
- 15 sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- c) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- d) -CF₃ o
- e) un átomo de hidrógeno,
- 20 en la que R₃, R₆ y R₇ son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido
- 25 independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o
- 30 está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- e) un átomo de hidrógeno,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenileno(C₂-C₁₀)-, en el que el alquilo o alquenileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - e) un átomo de hidrógeno, o
- R4 y R5 forman, junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, que puede también comprender, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o nitrógeno,

Y es 2) el radical de fórmula IV,

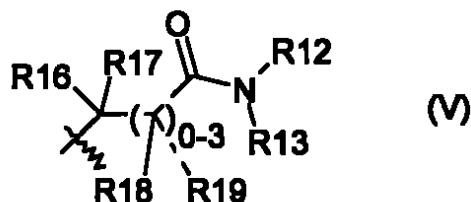


en la que R8 es

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

- d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- e) un átomo de hidrógeno,

5 Y es 3) el radical de fórmula V



15 en la que, en el caso a)

R₁₂ es 1) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

2) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

R₁₃ es 1) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

2) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

en la que, en el caso b)

R₁₂ es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

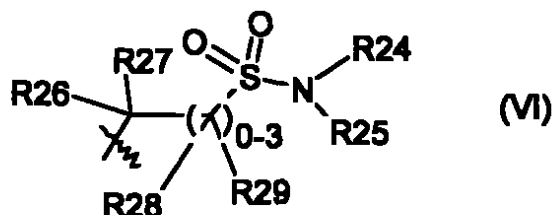
R₁₃ es -CH(R₈)-R₉, en el que R₈ y R₉ son independientemente entre sí -arilo(C₆-C₁₄)- o Het, en el que Het y el arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-alquilo(C₁-C₄)- o R₁, y

R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R₁,
- 3) halógeno,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂,
- 6) -alquilo(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

R₁₆ y R₁₇, o R₁₈ y R₁₉ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo, o

Y es 4) el radical de fórmula VI,



en la que

R24 y R25 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 5
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
 - 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - 10 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - 5) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, o

15 R24 y R25 forman, junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, que también puede comprender, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o nitrógeno,

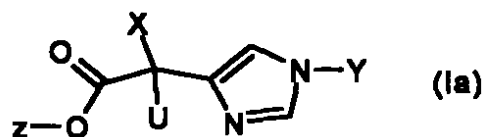
R26, R27, R28 y R29 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 20
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
 - 3) halógeno,
 - 25 4) -OH,
 - 5) -NH₂,
 - 6) -alquilo(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - 30 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

R26 y R27, o R28 y R29 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo,

- Z es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
 - 3) alquil(C₁-C₆)-OH,
 - 4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)-,
 - 5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R1,
 - 6) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
 - 7) -(CH₂)_s-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula la



en la que

- U es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
 - 3) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
 - 4) flúor,
 - 5) -O-CF₃ o
 - 6) -CF₃.
- X es el radical de fórmula II, en la que
- m es el número entero cero o 1,
- A1 es
- 1) -(CH₂)_n-, en el que n es el número entero 1, 2 ó 3, o
 - 2) -O-(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- A2 es
- 1) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het se selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo,

benzimidazalinilo, benzimidazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolio, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y en el que el anillo Het está sustituido con un grupo amino, y puede estar sustituido también independientemente entre sí una, dos o tres veces con un -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno, -CF₃ o -O-CF₃,

2) -alquil(C₁-C₈)-NH₂ o

3) -cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂.

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)- o -alquinileno(C₂-C₈)-, en el que el cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

A4 es -N(R₂)₂-, en el que R₂ es como se define a continuación, y los dos radicales R₂ se definen independientemente entre sí,

- A5 está ausente y
o es el número entero cero o 1,
- 5 b) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está
sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
dos o tres veces con R1,
A4 es -N(R2)-, y
A5 es a)1) -C(O)-R3,
a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
a)3) -(SO₂)-R6, o
10 a)4) -C(O)-O-R7,
o es el número entero 1, y
p es el número entero 1,
- 15 c) A3 es una amina cíclica del grupo de propilamina, azetidina,
pirrolidina, piperidina, azepanos o azocanos, en la que la
amina cíclica no está sustituida o está sustituida
independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b),
en el que A5 está unido al átomo de N de A3,
o es el número entero cero, y
20 p es el número entero cero o 1, o
- 25 d) A3 es -(CH₂)_q-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo se selecciona
del grupo de fenilo, naftilo, antrilo o fluorenilo, y no está
sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b)
o es el número entero cero o 1, y
p es el número entero 1, y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- 30 e) A3 es -(CH₂)_r-Het, en el que Het es como se definió
anteriormente, y no está sustituido o está sustituido
independientemente entre sí una, dos o tres veces con =O o
R1,
A4 y A5 son como se define en b),

o es el número entero cero o 1,

p es el número entero 1, y

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

f) A3 es -arilo(CH₂)_q-(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está
sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
dos o tres veces con R1,

A4 es -O-,

A5 es -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o
está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres
veces con R1,

o y p son el número entero 1 y

q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

g) -CH(fenil)-fenilo,

en la que R1 es

a) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió
anteriormente, y en el que el arilo no está sustituido o está
sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces
con -alquilo(C₁-C₆)-, -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈)-, -CF₃,
=O, -O-CF₃ o halógeno,

b) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que Het es
como se definió anteriormente,

c) -alquilo(C₁-C₆)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃ o

g) halógeno,

en la que R2 es

a) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió
anteriormente, y no está sustituido o está sustituido
independientemente entre sí una, dos o tres veces con
R1,

- 5
- b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- d) -CF₃ o
- e) un átomo de hidrógeno,
- 10 en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 15 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 20 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 25 e) un átomo de hidrógeno,
- en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₁₀)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 30 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido

independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

- 5 c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 10 e) un átomo de hidrógeno, o
- R4 y R5 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo seleccionado del grupo de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazol, dioxazina,
- 15 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina,
- 20 pirimidina, pirrol, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

Y es 2) el radical de fórmula IV, en la que la fórmula IV es un compuesto del grupo de azetidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, azepan-2-ona y azocan-2-ona, y está sustituido en el átomo de nitrógeno en cada caso con R8, en el que R8 es

25

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 30 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - e) un átomo de hidrógeno,
- Y es 3) el radical de fórmula V, en la que, en el caso a)
- R12 es
- 1) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - 2) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y
- R13 es
- 1) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - 2) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- en el caso b)
- R12 es
- 1) un átomo de hidrógeno,

- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y
- 5 R13 es -CH(R8)-R9, en el que R8 y R9 son independientemente entre sí -arilo(C₆-C₁₄)- o Het, en el que Het y arilo es cada uno como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-alquilo(C₁-C₄)- o R1, y
- 10 R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 15 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 20 3) halógeno,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂,
- 6) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 25 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 30 R16 y R17, o R18 y R19 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos

del anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o

Y es 4) el radical de fórmula VI, en la que

R24 y R25 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 5 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 10 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 15 5) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, o

R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo del grupo de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 20 imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

R26, R27, R28 y R29 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) halógeno,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂,

- 6) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- 5 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- R₂₆ y R₂₇, o R₂₈ y R₂₉ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo del grupo de
- 10 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,
- Z es 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
- 3) cicloalquilo(C₃-C₆)-,
- 4) alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R₁,
- 15 5) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
- 6) -(CH₂)_s-Het, en el que Het es como se definió anteriormente, y no
- 20 está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula Ia, en la que

U es un átomo de hidrógeno, -CF₃, flúor o -CH₃,

X es el radical de fórmula II, en la que

25 m es el número entero 1,

A1 es 1) -(CH₂)-,

2) -O-(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero o 1, o

3) un enlace covalente,

A2 es 1) aminopiridilo, en el que aminopiridilo no está sustituido o está

30 sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno o -CH₃,

- 2) aminotiazolilo, en el que aminotiazolilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno o -CH₃,
- 3) -alquil(C₁-C₃)-NH₂ o
- 4) -cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂,

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

- a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)- o -alquinileno(C₂-C₆)-, en los que el cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,

A4 es -N(R2)₂-, en el que R2 es como se define a continuación, y los dos radicales R2 se definen independientemente entre sí,

A5 está ausente, o es el número entero cero o 1, y

R10 es hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆)- o fenilo,

- b) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,

A4 es -N(R2)-, y

A5 es a)1) -C(O)-R3,

a)2) -C(O)-N(R4)-R5,

a)3) -(SO₂)-R6, o

a)4) -C(O)-O-R7,

o es el número entero 1, y

p es el número entero 1,

- c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A4 y A5 son como se define en b),

en el que R5 está unido al átomo de N de A3,

o es el número entero cero, y

p es el número entero cero o 1, o

- d) A3 es $-(CH_2)_q$ -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
A4 y A5 son como se define en b),
5 o es el número entero cero o 1, y
p es el número entero 1, y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- e) A3 es $-(CH_2)_r$ -Het, en el que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos
10 independientemente entre sí una, dos o tres veces con =O o R₁,
A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1,
p es el número entero 1, y
15 r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- f) A3 es $-\text{fenilo}(CH_2)_q$ -, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
A4 es -O-,
20 A5 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
o y p son el número entero 1 y
p es el número entero 1 ó 2,
25 en la que R₁ es
- a) fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₄)-,
- b) triazolilo o piridinilo,
- 30 c) -alquilo(C₁-C₄)-,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
- e) -CF₃,

- f) $-\text{O}-\text{CF}_3$,
- g) flúor o
- h) cloro,

en la que R2 es

- 5 a) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- b) $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)-$, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos
- 10 c) $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_6)-$, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- d) $-\text{CF}_3$ o
- 15 e) un átomo de hidrógeno,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- a) $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-$, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos
- 20 b) $-\text{arilo}(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido
- 25 d) $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_6)-$, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 30 e) un átomo de hidrógeno,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- 5 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- 10 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- 15 e) un átomo de hidrógeno, o

R₄ y R₅ forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo derivado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

20

25

Y es 2) el radical de fórmula IV seleccionado del grupo de azetidin-2-ona, pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona, en el que el radical está sustituido en el átomo de nitrógeno en cada caso con R₈,
en la que R₈ es

- 30 a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

- b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) un átomo de hidrógeno, o
- d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

Y es 3) el radical de fórmula V, en la que, en el caso a)

- R12 es 1) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 2) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

- R13 es 1) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 2) -alquil(C₀-C₃)-piridilo, en el que el alquilo y piridilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

en el caso b)

- R12 es 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

- 4) -alquil(C₀-C₃)-piridilo, en el que el alquilo y piridilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y
- 5 R13 es -CH(R8)-R9, en el que R8 y R9 son independientemente entre sí fenilo o piridinilo, en los que el fenilo o piridilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-alquilo(C₁-C₄)- o R1, y
- R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 10 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) flúor,
- 4) -OH,
- 15 5) -NH₂ o
- 6) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- Y es 4) el radical de fórmula VI, en la que
- 20 R24 y R25 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 25 4) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, o
- R26, R27, R28 y R29 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 30 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,

- 3) flúor,
 4) -OH,
 5) -NH₂ o
 6) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no
 5 está sustituido o está sustituido independientemente entre sí
 una, dos o tres veces con R1, y

Z es un átomo de hidrógeno o alilo(C₁-C₄)-.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula Ia, en la que

U es un átomo de hidrógeno,

- 10 X es el radical de fórmula II, en la que

m es el número entero 1,

A1 es -(CH₂)-,

A2 es aminopiridilo, en el aminopiridilo no está sustituido o está sustituido
 independientemente entre sí una, dos o tres veces con halógeno o

- 15 -CH₃.

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está
 sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres
 veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

- 20 b) A3 es -alquinileno(C₃-C₈)-, en el que el alquinileno no está sustituido
 o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 y A4 y A5 están ausentes,

c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la
 que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente
 25 entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

d) A3 es -fenilo(CH₂)_q-, en el que el fenilo no está sustituido o está
 sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A4 es -N(R₂)-, en el que R₂ es como se define a continuación

A5 es a)1) -C(O)-R₃,

- 30 a)2) -C(O)-N(R₄)-R₅,

a)3) -(SO₂)-R₆ o

a)4) -C(O)-O-R₇,

o es el número entero 1, y

p es el número entero 1, y

q es el número entero cero, 1 ó 2,

5 e) A3 es $-(CH_2)_r$ -Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, que no están sustituidas o están sustituidas independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A4 está ausente y A5 es como se define en d), en el que A5 está unido al átomo de nitrógeno de A3,

p es el número entero 1, y

10 r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

f) A3 es $-CH_2$ -fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A4 es $-O-$,

15 A5 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, en la que R1 es

a) fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con $-alquilo(C_1-C_4)-$,

20 b) triazolilo o piridinilo,

c) $-alquilo(C_1-C_4)-$,

d) $-cicloalquilo(C_3-C_6)-$,

e) $-CF_3$,

f) $-O-CF_3$,

25 g) flúor o

i) cloro,

en la que R2 es un átomo de hidrógeno o $-alquilo(C_1-C_3)-$, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y
30 son, independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
5 c) un átomo de hidrógeno, o
d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 10 a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
15 c) un átomo de hidrógeno, o
d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

Y es 2) el radical de una pirrolidin-2-ona, en el que el radical está sustituido en cada caso con R8 sobre el átomo de nitrógeno,
20 en la que R8 es

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
25 c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

Y es 3) el radical de fórmula V, en la que

30 R12 es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

R13 es $-\text{CH}(\text{R8})-\text{R9}$, en el que R8 y R9 son, independientemente entre sí, fenilo o piridilo, en el que el piridilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

5 R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_3)-$, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1, o
- 10 3) $-\text{alquil}(\text{C}_0-\text{C}_3)-\text{fenilo}$, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

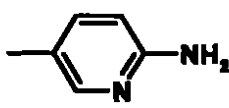
- Z es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)-$,
 - 15 3) $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{OH}$,
 - 4) $-\text{alquil}(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_6)-$,
 - 5) $-\text{alquil}(\text{C}_1-\text{C}_{10})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_6)-$.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula Ia, en la que

U es un átomo de hidrógeno,

20 X es el radical de fórmula II, en la que m es el número entero 1,

A1 es $-(\text{CH}_2)-$,

A2 es el radical  que no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con F, Cl, Br, I o

25 $-\text{CH}_3$,

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

- a) A3 es $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_8)-$, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

- b) A3 es -alquinileno(C₂-C₄)-, en el que el alquinileno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,
- c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,
- d) A3 es -fenilo(CH₂)_q-, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, A4 es -N(R2)-, en el que R2 es como se define a continuación, A5 es a)1) -C(O)-R3,
a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
a)3) -(SO₂)-R6 o
a)4) -C(O)-O-R7,
o es el número entero 1,
p es el número entero 1, y
q es el número entero cero, 1 ó 2,
- e) A3 es -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, que no están sustituidas o están sustituidas independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, A4 está ausente y A5 es como se define en d), en el que A5 está unido al átomo de nitrógeno de A3, p es el número entero 1, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- f) A3 es -CH₂-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, A4 es -O-, A5 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, en la que R1 es a) fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₄)-,

- b) pirídilo o tetrazolilo,
- c) -alquilo(C₁-C₄)-,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
- e) -CF₃,
- 5 f) -O-CF₃,
- g) flúor o
- i) cloro,

en la que R₂ es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el
alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
10 dos o tres veces con R₁,

en la que R₃, R₆ y R₇ son idénticos o diferentes y son, independientemente
entre sí

a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está
sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

15 b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido
independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o
está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
en la que R₄ y R₅ son idénticos o diferentes y son, independientemente
20 entre sí

a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenileno(C₂-C₄)-, en el que el alquilo o
alquenileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente
entre sí una, dos o tres veces con R₁,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido
25 independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

c) un átomo de hidrógeno, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o
está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

Y es 2) el radical de una pirrolidin-2-ona, en el que el radical está sustituido en
30 cada caso con R₈ sobre el átomo de nitrógeno,

en la que R8 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

Y es 3) el radical de fórmula V, en la que

R12 es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

R13 es -CH(R8)-R9, en el que R8 y R9 son, independientemente entre sí, fenilo o piridilo, en el que el piridilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1, o

3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

Z es un átomo de hidrógeno.

- La invención también se refiere a compuestos de fórmula Ia de la serie
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de metilo,
- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de isopropilo,
- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de ciclopropilmetilo,
- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de 2-hidroxietilo,
- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de 1-ciclohexiloxycarboniloxietilo,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]propiónico,

- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il]propionato
 de isopropilo,
- 5 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[4-(3-fenilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-(1-benzoilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 10 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-benzoilpiperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-
 propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-3-il]etil]-1H-imida-
 zol-4-il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-difenilacetilpiperidin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-
 15 propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-4-il]etil]-1H-imida-
 zol-4-il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-(1-fenilacetilpiperidin-3-il)etil]-1H-imidazol-4-il]-
 propiónico,
- 20 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-(1-fenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il]-
 propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[1-(4'-metilbifenil-3-carbonil)piperidin-4-ilmetil]-1H-
 imidazol-4-il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-benzoilpiperidin-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-
 25 propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-benzhidril-1H-imidazol-4-il)propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilbencil)-1H-imidazol-4-il]-pro-
 piónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-trifluorometoxibencil)-1H-imidazol-4-il]pro-
 30 piónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1,1-dioxo-1H-1,6-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1H-imida-
 zol-4-il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,

- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-(2-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- 5 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-prop-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-but-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-(4,4-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(benzhidrilmetilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- 10 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(4-clorofenil)fenilmetil]carbamoil}metil)-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(bis-(4-metoxifenil)metil]carbamoil}metil)-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-propilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- 15 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(toluen-4-sulfonilamino)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-propilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- 20 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-fenetilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-bencilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-vinilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- 25 ácido 3-(2-aminotiazol-4-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(2-aminotiazol-4-il)-2-{1-[(4-clorofenil)fenilmetil]carbamoil}metil)-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- 30 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-terc-butilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-bencilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico, o
- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo.

La expresión "alquilo(C₁-C₆)-" o "alquilo(C₁-C₁₀)-" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo,
5 hexilo, 2,3-dimetilbutano, neohexilo, heptilo, octanilo, nonanilo o decanilo.

La expresión "-alquilen(C₀-C₄)-" significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y comprende de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, isobutileno, butileno o butileno terciario. "Alquilen-C₀-" es un enlace covalente.

10 La expresión "alquilo(C₁-C₁₀)-" también significa radicales hidrocarbonados como "-alquenileno(C₂-C₁₀)-", cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y comprende de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene, dependiendo de la longitud de la cadena, 1, 2 ó 3 dobles enlaces, por ejemplo etenileno, propenileno, isopropenileno, isobutenileno o butenileno; los sustituyentes en el doble enlace
15 pueden, si la posibilidad existe en principio, estar dispuestos en la configuración E o Z.

La expresión "alquilo(C₁-C₁₀)-" también significa radicales hidrocarbonados como "-alquinileno(C₂-C₁₀)-", que significa radicales hidrocarbonados cuya cadena carbonada es lineal o ramificada, y comprende de 2 a 10 átomos de carbono y
20 que, dependiendo de la longitud de la cadena, tiene 1, 2 ó 3 triples enlaces, por ejemplo etinileno, propenileno, isopropinileno, isobutilinileno, butinileno, pentinileno o los isómeros de pentinileno o hexinileno, o los isómeros de hexinileno.

La expresión "cicloalquilo(C₃-C₈)-" significa radicales como los compuestos derivados de monociclos de 3 a 8 miembros como ciclopropilo, ciclobutilo,
25 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctanilo.

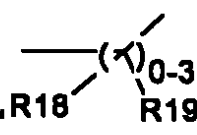
La expresión "amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos del anillo" significa radicales derivados de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos o azocanos.

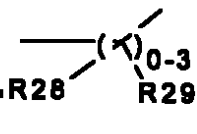
La expresión "-(CH₂)_n-, -(CH₂)_q-, -(CH₂)_r-, en los que n, q o r es el número entero
30 cero 1, 2 ó 3" significa radicales como metileno, etileno o propileno. En el caso en el que n, q o r es el número entero cero, el radical tiene el significado de un enlace covalente.

La expresión "R16 y R17, o R18 y R19 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo" significa radicales derivados de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Las expresiones "R4 y R5 forman, junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo que puede también comprender, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o nitrógeno" o "R24 y R25 forman, junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo que puede también comprender, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o nitrógeno" significan radicales derivados de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, piperazina, pirazina, pirazolina, pirazolidina, piridazina, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina.

Los "radicales de fórmula IV" significan sustituyentes derivados de azetidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, azepan-2-ona y azocan-2-ona y, en cada caso, están sustituidos en el átomo de nitrógeno con R8.

La fórmula parcial  "R18 R19" de fórmula V significa, en el caso en el que el punto de ramificación está presente una, dos o tres veces, radicales como metileno, etileno o propileno que, en cada caso, están sustituidos con los radicales R18 y R19. En el caso en el que el punto de ramificación está presente cero veces, el resultado es un enlace covalente.

La fórmula parcial  "R28 R29" de fórmula VI significa, en el caso en el que el punto de ramificación está presente una, dos o tres veces, radicales como metileno, etileno o propileno que, en cada caso, están sustituidos con los radicales R28 y R29. En el caso en el que el punto de ramificación está presente cero veces, el resultado es un enlace covalente.

Debe advertirse que en la fórmula parcial III, el enlace al 1H-imidazol se realiza a través de A3, y no a través de A5.

La expresión "-arilo(C₆-C₁₄)-" significa radicales hidrocarbonados aromáticos que tienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de radicales -
 5 arilo(C₆-C₁₄)- son fenilo, naftilo, por ejemplo, 1-naftilo, 2-naftilo, antrilo o fluorenilo. Los radicales naftilo y, en especial, los radicales fenilo son radicales arilo preferidos.

La expresión "anillo Het de 4 a 15 miembros" o "Het" significa sistemas de anillos que tienen de 4 a 15 átomos de carbono, que están presentes en uno, dos o tres
 10 sistemas de anillos mutuamente conectados, y que comprenden uno, dos, tres o cuatro heteroátomos idénticos o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de estos sistemas de anillos son los radicales acridinilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, benzimidazalinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromanilo, cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, dihidrofuran[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo,
 15 imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridolimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
 20 pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo,

tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Los anillos Het preferidos son los radicales benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, 1,3-benzodioxolilo, quinazolinilo, 5 quinolinilo, quinoxalinilo, cromanilo, cinnolinilo, furanilo, como 2-furanilo y 3-furanilo; imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, isocromanilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridopiridinilo, piridopirimidinilo, piridilo, como 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo; pirimidinilo, pirrolilo, como 2-pirrolilo y 3-pirrolilo; 10 purinilo, tiazolilo, tetrazolilo o tienilo, como 2-tienilo y 3-tienilo.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "=O" significa un radical oxo o un radical carbonilo (-C(O)-) o nitroso (-N=O).

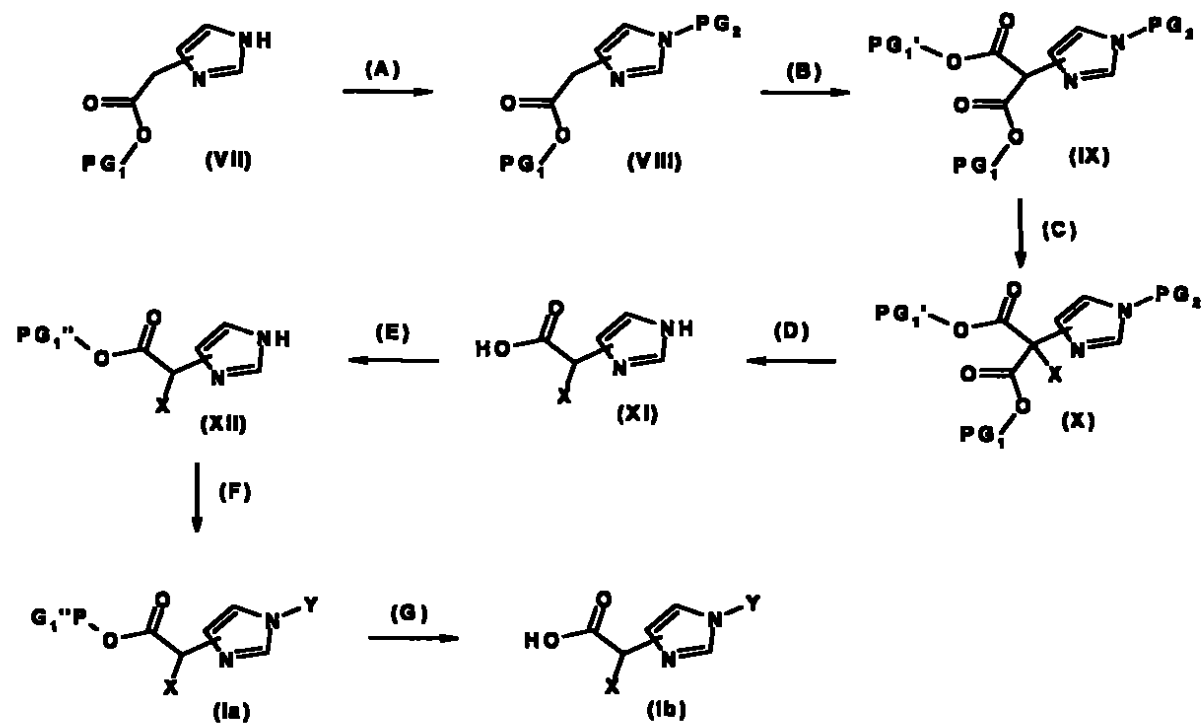
Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos muy conocidos o mediante procesos descritos en la presente. 15

Los grupos funcionales en los intermedios utilizados, por ejemplo, los grupos amino o carboxilo, pueden, a este respecto, estar enmascarados por grupos protectores adecuados. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para las funciones amino son el grupo t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o ftalolilo, y el 20 grupo protector tritilo o tosilo. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para la función carboxilo son ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores pueden introducirse y eliminarse mediante técnicas que son muy conocidas o se describen en la presente (véase Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2ª ed., Wiley-Interscience, o 25 Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme). La expresión "grupo protector" también puede incluir los correspondientes grupos protectores unidos a polímeros. Los compuestos de fórmula (Ia) que están enmascarados de esta manera, y en los que los grupos funcionales del radical X, cuando resulte apropiado, pueden estar enmascarados de forma similar, pueden convertirse, aunque en sí mismos no son 30 farmacológicamente activos, cuando resulte apropiado, después de la administración a mamíferos, en los compuestos de la invención farmacológicamente activos mediante el metabolismo.

La invención se refiere además a un proceso para preparar el compuesto de fórmula I y/o una forma estereoisómera del compuesto de fórmula I y/o la sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, que comprende

- a) preparar el compuesto de fórmula I como se muestra en el esquema 1, en el que X e Y tienen, en cada caso, los significados indicados anteriormente:

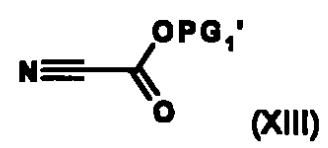
Esquema 1



- Los compuestos según (VII) pueden obtenerse mediante métodos convencionales, por ejemplo a partir del hidrocloruro del ácido 4-imidazolacético, mediante una reacción en alcoholes inferiores en presencia de cloruro de tionilo, en los que PG₁ es un grupo protector de carboxilo adecuado.

Un grupo protector adecuado PG₂ se introduce mediante procesos convencionales en la etapa (A) del proceso.

Los compuestos (VIII) resultantes se hacen reaccionar en la etapa (B) del proceso en presencia de una base en un disolvente inerte a unas temperaturas entre -90°C y 50°C con un compuesto de fórmula



para producir los compuestos (IX), en los que PG1' es un grupo protector de carboxilo adecuado. La reacción de los compuestos (IX) en la etapa (C) del proceso en presencia de una base fuerte en un disolvente inerte a unas temperaturas entre -90°C y $+50^{\circ}\text{C}$ con los compuestos de fórmula

5 **X—LG (XIV)**

produce los compuestos (X), en los que los grupos funcionales presentes en X pueden ser enmascarados por grupos protectores adecuados, y LG es un grupo activador adecuado como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato o triflato.

10 En la etapa (D) del proceso, los compuestos (X) se convierten en los compuestos (XI) eliminando los grupos protectores PG1, PG1' y PG2 y, cuando resulte apropiado, el grupo protector presente en X, mediante procesos convencionales y, cuando resulte apropiado, tratando bajo condiciones acuosas-ácidos a unas temperaturas entre la temperatura ambiente y 100°C .

15 Los compuestos (XII) pueden obtenerse a partir de los compuestos (XI) en la etapa (E) mediante la introducción de un grupo protector de carboxilo adecuado PG1'' bajo condiciones convencionales.

Los compuestos según (Ia) pueden obtenerse en la etapa (F) haciendo reaccionar los compuestos (XII) en presencia de una base a unas temperaturas entre -90°C y $+60^{\circ}\text{C}$ en un disolvente inerte, con compuestos de fórmula

20 **Y—LG (XV),**

en la que LG es un grupo activador adecuado como cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato o triflato, e Y tiene los significados indicados anteriormente.

Los compuestos (Ia) pueden obtenerse, como alternativa, haciendo reaccionar los compuestos (XII) bajo condiciones de Mitsunobu con los compuestos de fórmula

25 **Y—OH (XVI),**

en la que Y tiene los significados indicados anteriormente.

Los compuestos (Ia) pueden obtenerse, como alternativa, haciendo reaccionar los compuestos (XII) en presencia de una base a unas temperaturas entre -90°C y $+60^{\circ}\text{C}$ en un disolvente inerte, con compuestos 2-fluoronitroaromáticos de seis miembros o compuestos 4-fluoronitroaromáticos de seis miembros. El grupo nitro se reduce posteriormente para producir el grupo amino mediante procesos convencionales, p.ej. a temperatura ambiente en alcoholes inferiores con

30

hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, o en disolventes inertes en presencia de cloruro de estaño(II) dihidratado, y se acila mediante procesos convencionales. Los compuestos según (Ib) se obtienen en la etapa (G) retirando el grupo protector PG1" y, cuando resulte apropiado, el grupo protector presente en X bajo condiciones convencionales.

Los compuestos (XIII), (XIV), (XV) y (XVI) están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o pueden prepararse mediante procesos conocidos en la bibliografía.

Las reacciones pueden realizarse bajo presión atmosférica, elevada o reducida. En general se llevan a cabo bajo presión atmosférica.

Los disolventes adecuados para las etapas (B), (C) y (F) del proceso son disolventes orgánicos inertes. Estos incluyen, por ejemplo, éteres como dioxano, THF o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos como ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, compuestos nitroaromáticos como nitrobenceno, carboxamidas como dimetilformamida o dimetilacetamida, sulfóxidos de alquilo como sulfóxido de dimetilo, nitrilos alifáticos como acetonitrilo, u otros disolventes como N-metilpirrolidinona. De forma similar, también es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados.

Las bases adecuadas para las etapas (B), (C) y (F) del proceso son las bases inorgánicas y orgánicas habituales. Éstas incluyen, preferiblemente, carbonatos de metal alcalino y metal alcalino-térreo como carbonato de sodio, potasio o calcio, hidruros de metal alcalino como hidruro de sodio, amidas como bis(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio, aminas orgánicas como piridina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU), o compuestos organometálicos como butil-litio o fenil-litio. Se prefieren particularmente el hidruro de sodio, la bis(trimetilsilil)amida de litio y la trietilamina.

Las condiciones de Mitsunobu significan, en general, el uso de disolventes inertes en presencia de un azodicarboxilato, cuando resulte apropiado en presencia de otro reactivo, preferiblemente en un intervalo de temperatura desde 0°C a la temperatura ambiente bajo presión atmosférica. Los ejemplos de disolventes inertes son halohidrocarburos como cloruro de metileno, éteres como dioxano, THF o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos como benceno, tolueno o xileno,

- compuestos nitroaromáticos como nitrobenceno, carboxamidas como dimetilformamida o dimetilacetamida, sulfóxidos de alquilo como sulfóxido de dimetilo, nitrilos alifáticos como acetonitrilo, ésteres como benzoato de etilo u otros disolventes como N-metilpirrolidinona. De forma similar, también es posible utilizar
- 5 mezclas de los disolventes mencionados.
- Los ejemplos de otros reactivos habituales para la reacción de Mitsunobu son trifenilfosfina, difenil(2-piridil)fosfina o (4-dimetilaminofenil)difenilfosfina.
- Los ejemplos de azodicarboxilatos son azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-terc-butilo.
- 10 Un compuesto de fórmula I preparado como se muestra en el esquema 1, o un precursor adecuado de la fórmula I, que se produce debido a su estructura química en formas enantiómeras, mediante formación salina con ácidos o bases enantiopuros, una cromatografía en fases estacionarias quirales, o una derivatización utilizando compuestos enantiopuros quirales como aminoácidos, una
- 15 separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y una eliminación de los grupos auxiliares quirales fracciona los enantiómeros puros (proceso b), o el compuesto de fórmula I preparado como se muestra en el esquema 1 se aísla en la forma libre o, en el caso en el que estén presentes grupos ácidos o básicos, se convierte en las sales fisiológicamente toleradas (proceso c).
- 20 En la etapa b) del proceso, el compuesto de fórmula I, si aparece como una mezcla de diastereómeros o enantiómeros o se produce como sus mezclas en la síntesis elegida, se separa en los estereoisómeros puros mediante cromatografía en un material de soporte opcionalmente quiral o, si el compuesto racémico de fórmula I es capaz de formar sales, mediante cristalización fraccionada de las
- 25 sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como adyuvante. Las fases estacionarias quirales adecuadas para la cromatografía en capa fina o en columna para separar los enantiómeros son, por ejemplo, soportes de gel de sílice modificado (las llamadas fases de Pirkle) y carbohidratos de alto peso molecular, como triacetilcelulosa. También es posible utilizar, para fines
- 30 analíticos, métodos cromatográficos de gases sobre fases estacionarias quirales después de una derivatización apropiada, conocida por los expertos en la técnica. Para separar los enantiómeros de los ácidos carboxílicos racémicos, se forman sales diastereómeras con diferente solubilidad utilizando una base ópticamente activa, que normalmente se encuentra en el mercado, como (-)-nicotina, (+)- y (-)-

feniletilamina, bases de quinina, L-lisina o L- y D-arginina, el componente menos soluble se aísla como un sólido, el diastereómero más soluble se deposita a partir del licor madre, y los enantiómeros puros se obtienen a partir de las sales diastereómeras obtenidas de esta manera. De la misma forma es posible, en principio, convertir los compuestos racémicos de fórmula I que contienen un grupo básico, como un grupo amino, con ácidos ópticamente activos, como ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico y ácido (+) y (-)-mandélico, para producir los enantiómeros puros. Los compuestos quirales que contienen funciones alcohol o amina también pueden convertirse con aminoácidos enantiopuros activados de forma apropiada o, cuando resulte apropiado, N-protegidos para producir los correspondientes ésteres o amidas, o a la inversa, los ácidos carboxílicos quirales pueden convertirse, con aminoácidos enantiopuros carboxilo-protegidos, en las amidas, o con los ácidos hidroxicarboxílicos enantiopuros, como ácido láctico, para producir los correspondientes ésteres quirales. La quiralidad del resto aminoácido o alcohol introducido en la forma enantiopura puede utilizarse entonces para separar los isómeros mediante la realización de una separación de los diastereómeros que ahora están presentes mediante cristalización o cromatografía sobre fases estacionarias adecuadas y después eliminando el resto quiral incluido mediante métodos adecuados.

Otra posibilidad con algunos de los compuestos de la invención es emplear materiales de partida diastereómerica o enantioméricamente puros para preparar las estructuras marco. Por tanto, es posible, cuando resulte apropiado, emplear también otros procesos o procesos simplificados para purificar los productos finales. Estos materiales de partida se han preparado previamente de una forma enantiomérica o diastereoméricamente puros mediante procesos conocidos en la bibliografía. Esto puede significar, en concreto, que se emplean procesos enantioselectivos en la síntesis de las estructuras básicas, o también se puede realizar una separación de enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa temprana de la síntesis y no en la etapa de los productos finales. De forma similar, puede lograrse una simplificación de estas separaciones actuando en dos o más etapas.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de fórmula I pueden estar en forma de sus sales o en la forma libre. Se prefieren las sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino-

térreos o hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, y las sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos. Las sales fisiológicamente toleradas se preparan a partir de compuestos de fórmula I capaces de formar sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, en la etapa c) del proceso de una manera conocida en sí misma. Los compuestos de fórmula I forman sales de metal alcalino, metal alcalino-térreo o, cuando resulte apropiado, sales de amonio sustituido estables con reactivos básicos como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, alcoholatos y amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol o también con aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. Si los compuestos de fórmula I tienen grupos básicos, también es posible preparar sales de adición de ácidos estables con ácidos fuertes. Para este fin son adecuados los ácidos inorgánicos y orgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, hemsulfúrico, fosfórico, metansulfónico, becensulfónico, p-toluensulfónico, 4-bromobencensulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietansulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

La invención también se refiere a medicamentos caracterizados por un contenido eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o de una sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I y/o una forma opcionalmente estereoisómera del compuesto de fórmula I, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

A causa de las propiedades farmacológicas, los compuestos de la invención resultan adecuados para la profilaxis y terapia de todos los trastornos que pueden tratarse mediante la inhibición de TAFIa. Por tanto, los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para un uso profiláctico y para un uso terapéutico en seres humanos. Resultan adecuados para un tratamiento agudo y para una terapia a largo plazo. Los inhibidores de TAFIa pueden emplearse en pacientes que padecen deterioros de su bienestar o enfermedades asociadas con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

Éstos incluyen infarto de miocardio, angina de pecho y todos los demás tipos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos

embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares como reestenosis después de una revascularización, angioplastia y procedimientos similares como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de bypass. Los inhibidores de TAFIa también pueden emplearse en
5 todos los procedimientos que conducen al contacto de la sangre con superficies extrañas como, por ejemplo, para pacientes de diálisis y pacientes con catéteres internos. Los inhibidores de TAFIa pueden emplearse para reducir el riesgo de trombosis después de procedimientos quirúrgicos como en operaciones de articulaciones de rodilla y cadera.

10 Los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros acontecimientos intravasculares asociados con la inflamación. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas. Los deterioros
15 del sistema hemotático (p.ej. depósitos de fibrina) se han implicado en los mecanismos que conducen al crecimiento de tumores y la metástasis tumoral; los inhibidores de TAFIa resultan adecuados para frenar o prevenir estos procesos.

Otras indicaciones para el uso de inhibidores de TAFIa son los cambios fibróticos del pulmón, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de
20 insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), y del ojo, como los depósitos de fibrina después de operaciones oculares. Los inhibidores de TAFIa también resultan adecuados para la prevención y/o tratamiento de la formación de escaras. Los medicamentos de la invención pueden administrarse mediante la vía oral, inhalacional, rectal o transdérmica, o mediante inyección subcutánea, intraarticular,
25 intraperitoneal o intravenosa. Se prefiere la administración oral. Es posible que las endoprótesis vasculares y otras superficies que se ponen en contacto con la sangre en el cuerpo estén revestidas con inhibidores de TAFIa.

La invención también se refiere a un proceso para producir un medicamento, que comprende preparar una forma de dosificación adecuada de al menos un
30 compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente adecuado y fisiológicamente tolerado y, cuando resulte apropiado, más ingredientes activos, aditivos o excipientes adecuados.

Las formulaciones farmacéuticas o sólidas adecuadas son, por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos revestidos, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios,

jarabes, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, y productos con liberación retardada del ingrediente activo, en cuya producción se utilizan adyuvantes fisiológicamente adecuados normales, como vehículos, disgregantes, ligantes, agentes de revetimiento, agentes de hinchamiento, deslizantes o lubricantes, aromas, edulcorantes y solubilizantes. Los excipientes
5 que se utilizan con frecuencia y que se pueden mencionar son carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de la leche, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales como aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, cacahuete o sésamo, polietilenglicol, y disolventes como, por ejemplo, agua estéril y alcoholes
10 monohidroxilicos y polihidroxilicos, como glicerol.

Los productos farmacéuticos se producen y administran preferiblemente en unidades de dosificación, en las que cada unidad comprende, como ingrediente activo, una dosis concreta del compuesto de la invención de fórmula I. En el caso
15 de unidades de dosificación sólidas como comprimidos, cápsulas, comprimidos revestidos o suspensiones, esta dosis puede ser de hasta aproximadamente 1000 mg, pero preferiblemente desde aproximadamente 50 a 300 mg y, en el caso de disoluciones inyectables en forma de ampollas, hasta aproximadamente 300 mg pero preferiblemente desde aproximadamente 10 a 100 mg.

20 Las dosis diarias indicadas para el tratamiento de un paciente adulto que pese aproximadamente 70 kg son, dependiendo de la actividad del compuesto de fórmula I, desde aproximadamente 2 mg a 1000 mg del ingrediente activo, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg a 500 mg. Sin embargo, en algunas circunstancias, también pueden resultar apropiadas unas dosis diarias
25 mayores o menores. La dosis diaria puede administrarse mediante una única administración en forma de una unidad de dosificación unitaria, o también una pluralidad de unidades de dosificación más pequeñas, o mediante una administración múltiple de dosis divididas en intervalos concretos.

Los inhibidores de TAFIa pueden administrarse como monoterapia y junto con
30 todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de la agregación plaquetaria), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias que tengan actividad profibrinolítica, antihipertensivos, reguladores de la glucosa sanguínea, agentes que disminuyen los lípidos y antiarrítmicos.

Ejemplos

Los productos finales normalmente se determinan mediante métodos de espectroscopía de masas (FAB-, ESI-MS) y RMN de ^1H ; el pico principal o los dos picos principales se indican en cada caso. Las temperaturas se indican en grados Celsius, TA significa temperatura ambiente (21°C a 24°C). Las abreviaturas utilizadas se explican o se corresponden con las convenciones habituales.

A menos que se indique lo contrario, los análisis de LC-MS se realizan bajo las siguientes condiciones:

Método A: Columna: YMC Jsphere 33 x 2,1 mm, material de carga 4 μm , fase móvil: CH_3CN + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min), caudal: 1 ml/min, temperatura: 30°C ;

Método B: Columna: YMC Jsphere 20 x 2,1 mm, material de carga 4 μm , fase móvil: CH_3CN + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 4:96 (0 min) a 95:5 (2,0 min), caudal: 1 ml/min, temperatura: 30°C ;

Método C: Columna: YMC Jsphere 33 x 2,1 mm, material de carga 4 μm , fase móvil: CH_3CN + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,05%: H_2O + TFA al 0,05%, gradiente: 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min), caudal: 1,3 ml/min, temperatura: 30°C .

A menos que se indique lo contrario, las separaciones cromatográficas se realizaron sobre gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano como fase móvil, y las separaciones preparativas sobre gel de sílice de fase inversa (RP) (HPLC) con mezclas de agua que contiene ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil.

Los disolventes se eliminaron mediante evaporación normalmente bajo presión reducida desde 35°C a 45°C .

25

Ejemplo 1

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico

Ejemplo 1a

(5-metilpiridin-2-il)carbamato de tero-butilo

Una disolución de 60,54 g (277 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 50 ml de CH_2Cl_2 se añadió gota a gota a una disolución de 30,00 g (177 mmol) de 5-metilpiridin-2-ilamina y 3,39 g (28 mmol) de 4-dimetilaminopiridina en 150 ml de CH_2Cl_2 . La disolución resultante se agitó durante 16 horas (h) a temperatura

ambiente y posteriormente se concentró hasta la sequedad. Una purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice produjo 15,4 g del producto como un sólido incoloro.

MS (ES+) = 209 [M+H]⁺

5 Ejemplo 1b

Una disolución de 14,9 g (72 mmol) del compuesto del ejemplo 1a se introdujo en 700 ml de CCl₄ y se calentó hasta que hirvió. La adición de una mezcla de 12,8 g (72 mmol) de N-bromosuccinimida y 1,2 g (7 mmol) de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) fue seguida de un calentamiento a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se
10 filtró en caliente, el residuo del filtro se lavó con CCl₄, y se eliminó el disolvente de los filtrados reunidos. El residuo se recrystalizó del acetonitrilo, se retiró mediante filtración con succión, se lavó con acetonitrilo y acetonitrilo/metil terc-butil éter (1:1) y se secó bajo presión reducida. Se obtuvieron 6,94 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color crema.

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,48 (s, 9H), 4,71 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 1c

Hidrocloreto de 4-imidazolacetato de metilo

Se disolvieron 5,0 g (30,75 mmol) de ácido 4-imidazolacético en 50 ml de metanol y después se añadieron 5,6 ml (76,87 mmol) de cloruro de tionilo. La disolución
20 resultante se calentó a reflujo durante 4 h y, después de enfriar, se evaporó hasta la sequedad. Un secado bajo presión reducida produjo 5,3 g del producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido.

MS (ES+) = 141 [M+H]⁺

25 Ejemplo 1d

[1-(tolil-4-sulfonil)-1H-imidazol-4-il]acetato de metilo

Una disolución de 5,0 g (28,31 mmol) del compuesto del ejemplo 1c y 9,8 ml de trietilamina (70,72 mmol) en 350 ml de CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0°C, y después se añadieron 7,04 g (36,90 mmol) de cloruro de p-toluensulfonilo. La disolución se
30 agitó a 0°C durante 15 minutos (min) y a temperatura ambiente durante 15 min, se concentró y después se lavó con una disolución de cloruro de amonio y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y, después de una filtración, se evaporó

hasta la sequedad. Una purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice produjo 7,2 g del producto deseado.

T.r. (método A) = 1,71 min

MS (ES+) = 295 [M+H]⁺

Ejemplo 1e

5 2-[1-(tolil-4-sulfonil)-1H-imidazol-4-il]malonato de dimetilo

Una disolución de 3,0 g (10,19 mmol) del compuesto del ejemplo 1d en 50 ml de tetrahidrofurano (THF) absoluto se enfrió hasta 0°C y se añadieron lentamente gota a gota 9,3 ml (11,1 mmol) de una disolución al 20% de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF. Después de agitar a 0°C durante 30 min, se añadieron 0,89 ml de
10 cianoformiato de metilo, y la disolución resultante se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 1,5 h. La disolución de reacción entonces se vertió en aproximadamente 300 ml de una disolución de cloruro de amonio saturada. Se extrajo varias veces con acetato de etilo (AE) y los extractos de AE reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄ y después se
15 evaporaron hasta la sequedad. Una purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice produjo 2,2 g del compuesto del título.

T.r. (método A) = 1,89 min

MS (ES+) = 353 [M+H]⁺

Ejemplo 1f

20 2-(6-terc-butiloxycarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-[1-(tolil-4-sulfonil-1H-imidazol-4-il]malonato de dimetilo

Una disolución de 2,2 g (6,24 mmol) del compuesto del ejemplo 1e en 40 ml de N,N'-dimetilformamida (DMF) absoluta se enfrió hasta 0°C y se añadieron 150 mg (6,26 mmol) de NaH (al 50%), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de enfriar hasta 0°C, se añadieron 1,8 g (6,24 mmol) de bromuro de
25 2-(6-terc-butiloxycarbonilaminopiridin-3-il)metilo, y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 30 min. Después se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo varias veces con AE. Los extractos de AE reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. Una purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice produjo 2,9 g del compuesto deseado.

30 T.r. (método A) = 2,10 min

MS (ES+) = 559 [M+H]⁺

Ejemplo 1g

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)propionato de etilo

Se suspendieron 400,0 mg (0,72 mmol) del compuesto del ejemplo 1f en una disolución de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado al 37% y 5 ml de agua. La suspensión resultante se calentó en un horno de microondas a 180°C durante 20 min. La disolución de reacción entonces se concentró, y el residuo resultante se suspendió en 50 ml de etanol y de nuevo se concentró. El residuo remanente se disolvió en 50 ml de etanol y, después de la adición de 40 ml de una disolución etérea saturada con HCl gaseoso, la disolución se agitó durante 3 h. Se evaporó hasta la sequedad, el residuo se suspendió en 20 ml de una mezcla de AE y una disolución saturada de NaHCO₃, y la disolución de reacción se extrajo varias veces con AE. Los extractos de AE reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice produjo 134 mg del compuesto deseado.

T.r. (método A) = 0,20 min

MS (ES+) = 261 [M+H]⁺

Ejemplo 1h

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo

Método 1:

Una disolución de 60,1 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 1g, 37,7 mg (0,23 mmol) de bromociclohexano y 100 µl de trietilamina en 1 ml de THF absoluto se trató en un horno de microondas a 170°C durante 40 min. La disolución de reacción entonces se suspendió en un poco de AE/agua (1:1), y las fases se separaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. Una purificación mediante una cromatografía sobre gel de sílice de RP con CH₃CN/agua/TFA al 0,1% como fase móvil, y la liofilización de las fracciones del producto reunidas produjo 18,0 mg del compuesto deseado como el bistrifluoroacetato en forma de un sólido amorfo.

Como alternativa al método 1, el compuesto del título también se preparó mediante el método 2 descrito a continuación.

Método 2:

Una disolución de 200,0 mg (0,77 mmol) del compuesto del ejemplo 1e y 39,0 mg (0,77 mmol, al 60%) de NaH en 5 ml de DMF absoluta se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadieron 123,7 mg (0,77 mmol) de 3-bromociclohexeno. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras la adición de 2 ml de agua se realizó una extracción con AE

varias veces y un secado de los extractos de AE reunidos sobre MgSO_4 . Una concentración, una purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice de RP con agua/acetonitrilo (5:95) y una concentración de las fracciones requeridas produjo 152 mg de 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohex-2-en-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo. Este compuesto entonces se hidrogenó en 15 ml de metanol en presencia de Pd/carbono activado (al 10%) a temperatura ambiente durante 2 h. Una concentración y un secado bajo presión reducida produjo 127 mg del compuesto del título deseado en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 0,89 min

MS (ES+) = 343 [M+H]⁺

10 RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,12 (t, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,42 (q, 2H), 4,10 (dt, 1H), 4,24 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 8,10 (s, 2H).

Ejemplo 1i

15 Hidrocloruro del ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico

Una disolución de 13,7 mg (0,03 mmol) del compuesto del ejemplo 1h en 0,5 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado al 37% se trató en un horno de microondas a 180°C durante 5 min. Entonces se evaporó hasta la sequedad bajo presión reducida, el residuo se suspendió en un poco de agua, y la disolución se liofilizó. Esto produjo 8,0 mg del compuesto del título como el bishidrocloruro en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 0,80

MS (ES+) = 315 [M+H]⁺

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0,86 (m, 1H), 1,28 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,55 (dt, 1H), 3,95 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

30 Los dos enantiómeros del compuesto del ejemplo 1g se separaron mediante cromatografía preparativa en fase quiral; fase: Chiralpak ADH40, dimensiones de la columna: 250 × 4 mm, fase móvil: heptano:etanol:metanol 8:1:1 más acetato de amonio al 0,1% (isocrático),

Caudal: 1 ml/min, temperatura 30°C:

Enantiómero 1: T.r. = 6,13 min

Enantiómero 2: T.r. = 46,32 min.

Ejemplo 2

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de metilo

Se añadieron 3 ml de una disolución etérea saturada de HCl a una disolución de 50,0 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 1i en 8 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La disolución entonces se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se secó a un vacío alto. Se produjeron 51 mg del compuesto del título como el bishidrocioruro en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 0,90 min

MS (ES+) = 329 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,22 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,72 (m, 3H), 8,05 (s, 2H)

Los dos enantiómeros del compuesto se separaron mediante cromatografía preparativa en fase quiral; fase: Chiracel OD/H-61, fase móvil: heptano:propanol:metanol 15:1:1 más dietilamina al 0,1% (isocrática), caudal: 1 ml/min, temperatura: 30°C:

Enantiómero 1: T.r. = 14,05 min

Enantiómero 2: T.r. = 17,15 min.

Ejemplo 3

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de isopropilo

Se añadieron 2 ml de una disolución etérea saturada de HCl a una disolución de 38,0 mg (0,12 mmol) del compuesto del ejemplo 1i en 5 ml de isopropanol y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución entonces se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se secó a un vacío elevado. Se produjeron 25 mg del compuesto del título como el bishidrocioruro en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 0,92 min

MS (ES+) = 357 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,02 (d, 6H), 1,15 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,78 (dt, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,74 (m, 3H), 8,00 (m, 1H)

Ejemplo 4

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de ciclopropilmetilo

de

Se añadió 1 ml de una disolución etérea saturada de HCl a una disolución de 50,0 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 1i en 2 ml de ciclopropilcarbinol y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución entonces se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se secó a un vacío alto. Una purificación
5 mediante cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol como fase móvil produjo 29 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 0,91 min

MS (ES⁺) = 369 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,18 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,75 (d, 2H), 1,94 (d, 2H), 2,90 (m, 2H),
10 3,70 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,97 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 6,34 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)

Ejemplo 5

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de 2-hidroxietilo

15 Se añadieron 0,4 ml de una disolución etérea saturada de HCl a una disolución de 50,0 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 1i en 1 ml de etilenglicol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución entonces se concentró hasta la sequedad, y el residuo se suspendió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AE varias veces. Los extractos de AE reunidos se secaron, se filtraron
20 y se concentraron. El residuo resultante se secó a un vacío alto, dando como resultado 33 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

T.r. (método A) = 0,85 min

MS (ES⁺) = 359 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,85 (m, 1H), 1,15-1,35 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,78 (d, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,68 (s,
25 2H), 6,32 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H)

Ejemplo 6

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de 1-ciclohexiloxicarboniloxietilo

30 Una disolución de 50,0 mg (0,16 mmol) del compuesto del ejemplo 1i y 39 mg (0,19 mmol) de cloruro de 1-ciclohexiloxicarbonilo-1-etilo, 13 mg (0,08 mmol) de KI y 26 mg (0,19 mmol) de K₂CO₃ en 2 ml de DMF se agitó a 60°C durante 12 h. Después se añadieron 5 ml de agua y la disolución de reacción se extrajo varias

veces con AE. Los extractos de AE reunidos se secaron, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol como fase móvil, dando como resultado 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

- 5 T.r. (método A) = 0,81 min MS (ES+) = 485 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,86 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,72 (m, 2H).

10

Ejemplo 7

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)propiónico

Ejemplo 7a

(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)acetato de ciclopentilo

- 15 Se introdujeron el hidrocloruro del ácido imidazol-4-acético (5,30 g, 32,60 mmol) y carbonato de cesio (31,90 g, 97,80 mmol) en DMF absoluta. Se añadió bromuro de ciclopentilo (10,5 ml, 97,80 mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 3 h y después se filtró a través de una capa aclarante, el residuo se lavó con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en AE, y la
 20 disolución se lavó con agua y HCl 0,5 N. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente entonces se eliminó bajo presión reducida. Una purificación del producto bruto a través de un cartucho (70 g de gel de sílice) produjo 2,65 g de (1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)acetato de ciclopentilo.

T.r.: (método B) = 0,89 min MS (ES+) = 263 [M+H]⁺

- 25 Ejemplo 7b

2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)malonato de ciclopentilmetilo

- Se disolvió (1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)acetato de ciclopentilo (2,00 g, 7,60 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 45 ml). La disolución de reacción se enfrió hasta 0°C y después se añadió gota a gota hexametildisilazano de litio (al 20% en THF, 6,33 ml, 7,60 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante otra hora más. Entonces se
 30 añadió cianoformiato de metilo (0,66 ml, 8,36 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 7 h. La disolución de

reacción entonces se añadió a una disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo con AE, y la fase orgánica se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Una purificación del producto bruto mediante una cromatografía en columna (120 g de gel de sílice, EtOAc/n-heptano – 2/1) produjo

5 0,46 g de 2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)malonato de ciclopentilmetilo.

T.r. (método B) = 1,01 min

MS (ES+) = 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 7c

2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)malonato de ciclopentilmetilo

10 Se disolvió 2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)malonato de ciclopentilmetilo (0,46 g, 1,44 mmol) en DMF absoluta (5 ml). Se añadió, a 0°C , hidruro de sodio (al 50%, 0,07 g, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió de nuevo hasta 0°C . Entonces se añadió (5-bromometilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,41 g, 1,44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura

15 ambiente durante 2 h. Mientras se enfriaba en hielo, la mezcla se extinguió con H_2O y después se extrajo dos veces con AE. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente entonces se eliminó bajo presión reducida. Una purificación del producto bruto a través de un cartucho (50 g de gel de sílice) produjo 0,31 g de 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)malonato de ciclopentilmetilo.

20

T.r. (método C) = 1,47 min

MS (ES+) = 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 7d

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)propiónico

Se disolvió 2-(6-aminopiridin-3-ilmetil)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)malonato de

25 ciclopentilmetilo (0,30 g, 0,57 mmol) en etanol absoluto (5 ml). Se añadió HCl etanólico a 0°C . La disolución de reacción se dejó en reposo a 10°C durante 48 h. Después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en HCl 2 N. Se calentó en un horno de microondas (3 x 4 min, 180°C). Después se lavó con AE, y la fase acuosa se neutralizó con NaOH 1 N y después se liofilizó. El residuo

30 se suspendió en metanol y se filtró dos veces a través de un cartucho (C18). La concentración del filtrado bajo presión reducida produjo 0,10 g de ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)propiónico.

T.r. (método C) = 0,64 min

MS (ES+) = 301 [M+H]⁺

RMN de ¹H (d⁶-DMSO): 1,60 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,87 (ddd, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,78 (qt, 2H), 4,45 (t, 1H), 5,52 (s, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65 s (s, 1H).

5

Ejemplo 8

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)propiónico

Ejemplo 8a

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-(benciloxycarbonil)piperidin-4-il-1H-imidazol-4-

10 il)propionato de etilo

Una disolución de 60,1 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 1g, 68,9 mg (0,23 mol) of 4-bromo-1-benciloxycarbonilpiperidina, 97 µl (0,69 mmol) de trietilamina en 1 ml de THF absoluto se trató en un horno de microondas a 180°C durante 2 h. La disolución de reacción entonces se mezcló con 2 ml de AE/agua (1:1), y la fase de AE se separó y se secó sobre Na₂SO₄. Una filtración, una separación del disolvente y una purificación del residuo remanente mediante una cromatografía sobre gel de sílice de RP con CH₃CN/agua/TFA al 0,1% como fase móvil produjo 33 mg del compuesto del título como el bistrifluoroacetato.

15

T.r. (método A) = 1,18 min

MS (ES+) = 478 [M+H]⁺

20 Ejemplo 8b

Bishidrocloruro del ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)propiónico

Una disolución de 17,7 mg (0,03 mmol) del compuesto del ejemplo 2a en 0,5 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado al 37% se trató en un horno de microondas a 180°C durante 5 min. Entonces se evaporó hasta la sequedad bajo presión reducida, el residuo se disolvió en un poco de agua, y la disolución se liofilizó. Esto produjo 11,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

25

T.r. (método A) = 0,18 min

MS (ES+) = 316 [M+H]⁺

30

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,27 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (m, 2H).

Ejemplo 9

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]propiónico

Ejemplo 9a

- 5 **3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]propionato de etilo**

Una disolución de 60,1 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 1g en 1 ml de DMF absoluta se mezcló con 11 mg (0,23 mmol) de hidruro de sodio (al 50%) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadieron 55,5 mg (0,23 mmol) de (+/-)-3-bromo-1-fenil-2-pirrolidinona, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La disolución de reacción se mezcló con 1 ml de agua y se extrajo varias veces con AE. Los extractos de AE reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación del residuo resultante mediante una cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol (92:8 a 85:15 en 35 min) como fase móvil produjo 52,2 mg del compuesto del título.

T.r. (método A) = 0,93 min

MS (ES+) = 420 [M+H]⁺

Ejemplo 9b

Bishidrocloruro del ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-il]propiónico

- 20 Una disolución de 23,1 mg (0,06 mmol) del compuesto del ejemplo 9a en 0,5 ml de agua y 0,5 ml de ácido clorhídrico concentrado al 37% se trató en un horno de microondas a 180°C durante 3 min. La disolución de reacción se suspendió en etanol y se concentró bajo presión reducida varias veces. La liofilización del residuo suspendido en agua produjo 19,0 mg del compuesto deseado en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 0,73 min

MS (ES+) = 392 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,74 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,02 (m, 3H), 5,48 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,70 (m, 5H), 7,95 (s ancho, 2H).

30

Ejemplo 10

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico

Ejemplo 10a**N-benzhidril-2-bromoacetamida**

Una disolución de 2,91 g (14,39 mmol) de bromuro de bromoacetilo en 40 ml se enfrió hasta 0°C y se añadieron sucesivamente 2,1 ml (14,39 mmol) de trietilamina y 2,64 g (14,39 mmol) de benzhidrilamina. La disolución de reacción entonces se evaporó hasta la sequedad bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con AE como fase móvil. El producto cristalizado a partir de las fracciones del producto se filtró con succión, se lavó con un poco de éter dietílico frío y se secó bajo presión reducida, produciendo 0,85 g del compuesto del título.

MS (ES+) = 305 [M+H]⁺

Ejemplo 10b**3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propionato de etilo**

Una disolución de 60,1 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 1g en 1 ml de DMF absoluta se mezcló con 11 mg (0,23 mmol) de hidruro de sodio (al 50%) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadieron 70,3 mg (0,23 mmol) del compuesto del ejemplo 10a, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de reacción se mezcló con 1 ml de agua y se extrajo varias veces con AE. Los extractos de AE reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Una purificación del residuo resultante mediante una cromatografía sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol (9:1) como fase móvil produjo 71,4 mg del compuesto del título.

T.r. (método A) = 1,24 min

MS (ES+) = 484 [M+H]⁺

Ejemplo 10c**Bistrifluoroacetato del ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico**

Una disolución de 14 mg (0,03 mmol) del compuesto del ejemplo 10b en 1 ml de THF se mezcló con 147 µl de una disolución de hidróxido de litio 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de otra adición de 100 µl de una disolución de hidróxido de litio 1 N, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la disolución entonces se ajustó hasta la neutralidad añadiendo ácido clorhídrico 1 N, y esta disolución se evaporó hasta la sequedad bajo presión

reducida. Una purificación del residuo resultante mediante una cromatografía HPLC preparativa con TFA al 0,1%/CH₃CN (5:100) como fase móvil produjo 16 mg del compuesto deseado.

T.r. (método A) = 1,13 min

MS (ES+) = 456 [M+H]⁺

- 5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,98 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,35 (m, 4H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,95 (s ancho, 2H), 9,38 (d, 1H).

- 10 Los dos enantiómeros del compuesto del ejemplo 10c se separaron mediante cromatografía preparativa en fase quiral; fase: Chiralpak ADH40, dimensiones de la columna: 250 × 4 mm, fase móvil: heptano:etanol:metanol 1:1:1 más acetato de amonio al 0,1% (isocrático), flujo: 1 ml/min, temperatura: 30°C:

Enantiómero 1: T.r. = 3,42 min

Enantiómero 2: T.r. = 12,35 min.

15 Ejemplo 11

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(benzhidrílcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propionato de isopropilo

- 20 Se añadieron 3 ml de una disolución etérea saturada de HCl a una disolución de 50 mg (87,8 μmol) del compuesto del ejemplo 10c en 5 ml de isopropanol y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La disolución entonces se concentró hasta la sequedad, y el residuo resultante se secó a un vacío elevado. Se produjeron 39 mg del compuesto del título como el bishidrocloruro en forma de un sólido amorfo.

T.r. (método A) = 1,31 min

MS (ES+) = 498 [M+H]⁺

- 25 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (d, 6H), 3,13 (m, 2H), 4,25 (dd, 1H), 4,92 (dt, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,33 (m, 8H), 7,53 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,05 (s ancho, 1H), 9,50 (d, 1H).

Ejemplo 12

- 30 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-fenilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

Ejemplo 12a

(1-trítíl-1H-imidazol-4-il)acetato de metilo

Una disolución de 2,78 g (19,80 mmol) del compuesto del ejemplo 1c, 5,52g (19,80 mmol) de cloruro de trifenilmetilo y 2,00 g (19,80 mmol) de trietilamina en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en 200 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado que se separó se retiró mediante filtración con succión. El filtrado se extrajo tres veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo resultante de esto y el precipitado se reunieron y se cromatografiaron sobre gel de sílice. Se produjeron 4,2 g del compuesto deseado.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 6H), 7,30-7,36 (m, 9H), 7,38 (s, 1H).

Ejemplo 12b

2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)malonato de dimetilo

- Se disolvieron 3,50 g (9,15 mmol) del compuesto del ejemplo 12a en 50 ml de THF seco y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron 1,67 g (9,96 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio como una disolución concentrada al 20% en THF gota a gota a esta disolución mientras se agita. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadieron 0,86 g (10,07 mol) de cianoformiato de metilo. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más, después se vertió en 400 ml de una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo dos veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Una cromatografía del residuo sobre gel de sílice produjo 1,92 g del compuesto del título. Otra cromatografía de la fracción mezclada resultante produjo 40 mg más del compuesto deseado.

T.r. (método C) = 2,17 min

MS (ES⁺) = 498 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,76 (s, 6H), 4,78 (s, 1H), 6,98 (s, 1H) 7,10-7,18 (m, 6H), 7,28-7,33 (m, 9H), 7,38 (s, 1H).

Ejemplo 12c

- 30 2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)malonato de dimetilo

Se añadieron 0,12 g (5,12 mmol, al 50%) de hidruro de sodio a una disolución de 2,25 g (5,11 mmol) del compuesto del ejemplo 12b en 40 ml de DMF seco a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 5 min. La mezcla entonces se dejó que alcanzase la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, de nuevo se enfrió hasta 0°C y después se añadieron 1,47 g (5,11 mmol) del compuesto del ejemplo 1b en una porción. Se continuó la agitación a esta temperatura durante 30 min, después se añadieron 50 ml de agua mientras se enfriaba en hielo, y la mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 3,15 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,53 (s, 9H), 3,63 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 6H), 7,28-7,37 (m, 10H), 7,42 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H).

Ejemplo 12d

2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-(1H-imidazol-4-il)malonato de dimetilo

Se añadieron 0,20 g (1,70 mmol, 272 µl) de trietilsilano y 1,76 g (15,46 mmol, 1,19 ml) de ácido trifluoroacético a una disolución de 1,00 g (1,55 mmol) del compuesto del ejemplo 12c en 15 ml de CH₂Cl₂ mientras se enfría en hielo y se agita, y la agitación continuó a 0°C. Después de 5 h, mientras se enfría en hielo, se añadieron 10 ml de agua y el pH se ajustó a 9 con NaOH 2 N. El precipitado resultante se retiró mediante filtración con succión, se trituró en aproximadamente 20 ml de CH₂Cl₂, se retiró mediante filtración con succión y se secó. Se obtuvieron 0,55 g del compuesto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 9H), 3,58 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 6,99 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,60-7,69 (m, 3H).

Ejemplo 12e

2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-[1-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-4-il]malonato de dimetilo

Una disolución de 404 mg (1,00 mmol) del compuesto del ejemplo 12d en 10 ml de DMF se enfrió hasta 0°C y, mientras se agitaba, se añadieron 80 mg (2,00 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y

después se añadieron 423 mg (3 mmol) de 4-fluoronitrobenceno y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la conversión. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ a la mezcla, que se extrajo con AE. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 394 mg del compuesto del título.

T.r. (método B) = 1,30 min MS (ES+) = 526 [M+H]⁺

Ejemplo 12f

2-[1-(4-aminofenil)-1H-imidazol-4-il]-2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)malonato de dimetilo

Se añadieron 824 mg (3,66 mmol) de cloruro de estaño(II) dihidratado a una disolución de 384 mg (0,73 mmol) del compuesto del ejemplo 12e en 10 ml de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente entonces se retiró mediante evaporación, y el residuo se repartió entre AE y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con AE. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

Se obtuvieron 103 mg del compuesto del título.

T.r. (método B) = 0,93 min MS (ES+) = 496 [M+H]⁺

Ejemplo 12g

2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-[1-[4-(3-fenilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il]malonato de dimetilo

Se disolvieron 50 mg (0,10 mmol) del compuesto del ejemplo 12f en 10 ml de acetonitrilo. La disolución resultante se enfrió hasta 0°C, y se añadieron 14 mg (0,12 mmol, 13,2 µl) de isocianato de fenilo y 20 mg (0,20 mmol, 28 µl) de trietilamina. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se añadió la punta de una espátula de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se dejó en reposo durante la noche y después se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvieron 47 mg del compuesto del título.

T.r. (método B) = 1,28 min MS (ES+) = 615 [M+H]⁺

Ejemplo 12h

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[4-(3-fenilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il]propanoico

Se calentaron 47 mg (75 μ mol) del compuesto del ejemplo 12g en 4 ml de ácido clorhídrico concentrado al 50% hasta 100°C. Después de 1,5 h, la mezcla se diluyó con agua, y la mezcla de reacción se liofilizó. Una HPLC preparativa del residuo produjo 19 mg del compuesto del título como el bistrifluoroacetato.

5 T.r. (método B) = 0,85 min MS (ES+) = 443 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,07 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,90 (s, 2H, ancho), 8,82 (s, 1H, ancho), 8,98 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

10 Ejemplo 13

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

Ejemplo 13a

1-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2,2-difeniletanona

15 Se introdujo 2-piperidin-4-iletanol (1,12 g 8,65 mmol) en dimetilformamida (DMF, 10 ml). Después se añadieron, en esta secuencia, hidroxibenzotriazol (HOBt, 1,46 g, 9,51 mmol), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl, 1,83 g, 9,51 mmol) y ácido difenilacético (2,02 g, 9,51 mmol). Entonces se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 1,67 ml, 9,51 mmol) a la mezcla de
20 reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en AE, y la disolución orgánica se lavó sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃, HCl 2 N y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La 1-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-
25 2,2-difeniletanona (2,39 g, 8,11 mmol) obtenida de este modo se hizo reaccionar después sin mayor purificación.

T.r. (método B) = 1,33 min

MS (ES+) = 324 [M+H]⁺

Ejemplo 13b

1-[4-(2-bromoetil)piperidin-1-il]-2,2-difeniletanona

30 La 1-[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]-2,2-difeniletanona (2,39 g, 8,11 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió lentamente gota a gota a temperatura ambiente tribromuro de fósforo (1,6 ml, 8,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Tras un enfriamiento se lavó con una disolución

saturada de NaHCO_3 , HCl 2 N y una disolución saturada de NaCl , y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Una purificación del residuo a través de un cartucho (gel de sílice) produjo 1-[4-(2-bromoetil)piperidin-1-il]-2,2-difeniletanona (0,75 g, 2,13 mmol).

5 T.r. (método B) = 1,79 min MS (ES+) = 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 13c

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}propionato de etilo

Se disolvió 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)propionato de etilo (100 mg, 0,38 mmol) en DMF absoluta (2 ml). Se añadió hidruro de sodio (al 50%, 19 mg, 0,38 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió 1-[4-(2-bromoetil)piperidin-1-il]-2,2-difeniletanona (148 mg, 0,38 mmol) disuelta en DMF absoluta (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró bajo presión reducida.

15 El residuo se suspendió en HCl 1 N y se lavó con diclorometano (CH_2Cl_2 , 2x). La fase acuosa se hizo básica con NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente bajo presión reducida produjo 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}propionato de etilo (71 mg, 0,12 mmol).

20 T.r. (método B) = 0,98 min MS (ES+) = 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 13d

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

Se disolvió 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}propionato de etilo (71 mg, 0,12 mmol) en etanol absoluto (600 μl). Se añadió NaOH 1 N (128 μl , 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después se neutralizó con HCl 1 N (128 μl , 0,12 mmol) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y se filtró a través de un cartucho C-18. El metanol se eliminó y se añadió acetonitrilo y se decantó del residuo (2 x). Después el residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado se retiró mediante filtración y se secó a un vacío elevado a

40°C. Se obtuvo ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}propiónico (50 mg, 0,09 mmol) como un sólido incoloro.

T.r. (método C) = 1,20 min

MS (ES+) = 538 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 0,90 (m, 1H), 1,02 -1,51 (m, 5H), 1,61 (m, 2H),
 5 2,67 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,18 - 3,56 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,90
 (m, 1H), 4,09 (t, 1H), 5,54 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,23 (m, 12H), 7,65
 (m, 1H),

Ejemplo 14

10 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-benzoilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-
 propiónico

El compuesto del título (54 mg, 0,12 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 0,88 min

MS (ES+) = 448 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,10 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,72
 15 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 5,57
 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,49 (s,
 1H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 15

20 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-benzoilpiperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-
 propiónico

El compuesto del título (41 mg, 0,09 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 0,81 min

MS (ES+) = 434 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,12 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,92
 25 (m, 1H), 2,80 (m, 4H), 3,48 (m, 5H), 4,20 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,90
 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 16

30 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-{2-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-3-il]etil}-1H-imida-
 zol-4-il)propiónico

El compuesto del título (15 mg, 0,03 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 1,04 min

MS (ES+) = 476 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 1,15 (m, 3H), 1,55 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,59
 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,89 (t, 2H), 4,15

(m, 1H), 5,55 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (m, 1H).

Ejemplo 17

5 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-difenilacetilpiperidin-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

El compuesto del título (19 mg, 0,03 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 1,13 min MS (ES+) = 524 [M+H]⁺

10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 0,85 - 1,75 (m, 5H), 2,55 - 3,07 (m, 4H), 3,07 - 3,83 (m, 6H), 4,09 (m, 1H), 5,62 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,23 (m, 12H), 7,65 (m, 1H),

Ejemplo 18

15 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-{2-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-4-il]etil}-1H-imidazol-4-il)propiónico

El compuesto del título (81 mg, 0,17 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 1,00 min MS (ES+) = 476 [M+H]⁺

20 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 0,92 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 4,33 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,63 (m, 1H).

Ejemplo 19

25 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-fenilacetilpiperidin-3-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

El compuesto del título (28 mg, 0,06 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 0,93 min MS (ES+) = 462 [M+H]⁺

30 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 0,90 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,69 (s, 1H), 3,85 (t, 2H), 4,33 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 6,29 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,61 (m, 1H).

Ejemplo 20

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-(1-fenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico

El compuesto del título (41 mg, 0,08 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 0,91 min

MS (ES+) = 462 [M+H]⁺

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 0,92 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 2,65 - 4,20 (m, 12H), 5,65 (m, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (6H), 7,60 (m, 2H).

Ejemplo 21

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[1-(4'-metilbifenil-3-carbonil)piperidin-4-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]propiónico

10

El compuesto del título (33 mg, 0,06 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 1,21 min

MS (ES+) = 524 [M+H]⁺

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,12 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,80 - 3,60 (m, 6H), 3,71 (t, 1H), 3,85 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,58 (m, 4H), 7,65 (m, 1H), 7,72 (m, 2H).

Ejemplo 22

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-benzoilpiperidin-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

20 El compuesto del título (46 mg, 0,10 mmol) se sintetizó en analogía al ejemplo 13.

T.r. (método C) = 0,81 min

MS (ES+) = 434 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 1,10 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,80 - 3,10 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,62 (t, 1H), 3,82 (d, 2H), 4,48 (m, 1H), 6,03 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

Ejemplo 23

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-benzhidril-1H-imidazol-4-il)propiónico

30 Se añadieron 11 mg (0,23 mmol, al 50%) de hidruro de sodio a una disolución de 50 mg (0,19 mmol) de 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)propionato de etilo (ejemplo 1g) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después se añadieron 48 mg (0,19 mmol) de bromodifenilmetano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Después se calentó a 60°C durante 2 h y, después de enfriar, se añadió 1 ml de agua, la mezcla se extrajo con AE, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una cromatografía

sobre gel de sílice produjo 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-benzhidril-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo. El producto obtenido de esta manera se suspendió en 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado al 50% y se trató en un horno de microondas a 180°C durante 3 min. Una liofilización después del enfriamiento de la mezcla de reacción produjo 5 mg del compuesto del título como el bishidrocloruro.

T.r. (método A) = 1,04 min

MS (ES+) = 399 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 3,05 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,23 - 7,51 (m, 6H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,02 (s, a, 2H), 9,03 (s, 1H).

10

Ejemplo 24

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilbencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

Se añadieron 11 mg (0,23 mmol, al 50%) de hidruro de sodio a una disolución de 60 mg (0,23 mmol) de 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)propionato de etilo (ejemplo 1g) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. Después se añadieron 55 mg (0,23 mmol) de 1-[4-(bromometil)fenil]-1H-1,2,4-triazol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de esto se añadió 1 ml de agua, la mezcla se extrajo con AE, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Una cromatografía sobre gel de sílice produjo el éster etílico del ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilbencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico. El producto obtenido de esta manera se suspendió en 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado al 50% y se trató en un horno de microondas a 180°C durante 3 min. Una liofilización después de un enfriamiento de la mezcla de reacción produjo 5 mg del compuesto del título como el bishidrocloruro.

25

T.r. (método A) = 0,16 min

MS (ES+) = 390 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 3,03 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 4,21 (m, 1H), 5,45 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,08 (s, a, 2H), 8,26 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,38 (s, 1H).

30

Ejemplo 25

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-trifluorometoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 24.

T.r. (método A) = 1,04 min

MS (ES+) = 407 [M+H]⁺

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 2,98 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 4H), 7,68 (m, 2H), 7,93 (s, a, 2H), 8,75 (s, a, 1H).

Ejemplo 26

10 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1,1-dioxo-1H-1,6-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 24.

T.r. (método A) = 0,88 min

MS (ES+) = 411 [M+H]⁺

15 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 2,10 (s, 2H), 3,06 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,99 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70 - 7,82 (m, 5H), 7,98 (s, a, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,46 (s, 1H),

Ejemplo 27

20 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 24 y se obtuvo como el bistrifluoroacetato después de una HPLC preparativa.

T.r. (método A) = 0,98 min

MS (ES+) = 413 [M+H]⁺

25 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): 2,98 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,84 - 7,98 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,92 (s, a, 1H),

Ejemplo 28

30 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-1H-imidazol-4-il]propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 24 y se obtuvo como el bistrifluoroacetato después de una HPLC preparativa.

T.r. (método A) = 1,09 min

MS (ES+) = 433 [M+H]⁺

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 2,98 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,95 (dd, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,23 (dd, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,93 (s, a, 2H), 8,87 (s, a, 1H),

5 Ejemplo 29

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 24 y se obtuvo como el bistrifluoroacetato después de una HPLC preparativa.

T.r. (método A) = 1,05 min

MS (ES+) = 415 [M+H] $^+$

10 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 2,97 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 7,92 (s, a, 2H), 8,82 (s, a, 1H),

Ejemplo 30

15 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 24 y se obtuvo como el bistrifluoroacetato después de una HPLC preparativa.

T.r. (método A) = 1,08 min

MS (ES+) = 415 [M+H] $^+$

20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 2,99 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 4,07 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (s, a, 2H), 8,88 (s, a, 1H),

Ejemplo 31

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-prop-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico

25 Ejemplo 31a

2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-(1-prop-2-inil-1H-imidazol-4-il)malonato de dimetilo

Se añadieron sucesivamente 322 mg (0,99 mmol) de carbonato de cesio y 20 μl (0,27 mmol, al 80% puro en tolueno) de bromuro de propargilo a una disolución de 100 mg (0,25 mmol) 2-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-ilmetil)-2-(1H-imidazol-4-il)malonato de dimetilo (ejemplo 12d) en 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se vertió en agua y se extrajo con AE. Una purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice produjo 27 mg del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,49 (s, 9H), 1,52 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,67 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 31b

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-prop-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico

- 5 Una disolución de 40 mg (0,09 mmol) del compuesto del ejemplo 31a en 1,4 ml de ácido clorhídrico concentrado al 50% se calentó a 95°C durante 9 h. Una liofilización después de un enfriamiento produjo 21 mg del compuesto del título como el bishidrocloruro.

10 RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,11 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,78 (s, 1H), 4,21 (t, 1H), 5,12 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,04 (s, a, 2H), 9,03 (s, 1H).

Ejemplo 32

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-but-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico

15 Ejemplo 32a

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-but-2-inil-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo

Se añadieron 11 mg (0,23 mmol, al 50%) de hidruro de sodio a una disolución de 60 mg (0,23 mmol) de 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)propionato de etilo (ejemplo 1g) en 0,5 ml de DMF a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h.

- 20 Después se añadieron 31 mg (37 μl , 0,23 mmol) de 1-bromo-2-butino, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces se añadió 1 ml de agua y la mezcla se extrajo con AE. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Una cromatografía del residuo sobre gel de sílice produjo 28 mg del compuesto del título.

25 T.r. (método A) = 0,69 min MS (ES+) = 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 32b

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-but-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico

- Una disolución de 25 mg (0,08 mmol) del compuesto del ejemplo 32a en 2 ml de THF se mezcló con 88 μl de NaOH 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, y de nuevo tras agitar durante la noche, se añadieron 40 μl de NaOH. Después de agitar durante 24 h más, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 2 N y se liofilizó. Una HPLC preparativa produjo 5 mg del compuesto del título como el bistrifluoroacetato.
- 30

T.r. (método A) = 0,23 min

MS (ES+) = 285 [M+H]⁺

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): δ = 1,88 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 8,04 (s, a, 2H), 8,97 (s, a, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon en analogía al ejemplo 1:

5

Ejemplo 33

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4,4-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico como el bishidrocloruro

T.r. (método C) = 0,93 min

MS (ES+) = 343 [M+H]⁺

10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d⁶): δ = 0,93 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 3,04 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,16 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,02 (s, 2H, a), 9,14 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon en analogía al ejemplo 10:

15 Ejemplos 34-36

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(benzhidrilmetilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico como el bistrifluoroacetato

T.r. (método C) = 1,18 min

MS (ES+) = 470 [M+H]⁺

20 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(4-clorofenil)fenilmetil]carbamoil]metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico como el bistrifluoroacetato

T.r. (método C) = 1,22 min

MS (ES+) = 490 [M+H]⁺

o

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(bis-(4-metoxifenil)metil]carbamoil]metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico como el bistrifluoroacetato

25 T.r. (método B) = 0,92 min

MS (ES+) = 516 [M+H]⁺

Ejemplo 37

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[4-(3-propilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il]propiónico

Ejemplo 37a

30 3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-imidazol-4-il]propionato de metilo

Una disolución de 1,00 g (3,39 mmol) de (1-bencensulfonil-1H-imidazol-4-il)acetato de metilo (ejemplo 1d) en 100 ml de THF se enfrió hasta -78°C y se añadieron 3,74 ml (3,74 mmol, 1 M en THF) de bis(trimetilsilil)amida de litio en tres porciones

a lo largo de 3 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min y después se añadieron 0,65 g (2,26 mmol) de (5-bromometilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (ejemplo 1b) en una porción. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una mezcla de AE y una disolución saturada de NaHCO_3 . Después de agitar, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta la sequedad. El residuo se recrystalizó en AE/heptano. Los cristales resultantes se retiraron mediante filtración con succión, se lavaron con un poco de AE y heptano, y se secaron. Se obtuvieron 0,66 g del compuesto del título.

10 T.r. (método B) = 1,30 min MS (ES+) = 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 37b

3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)propionato de metilo

Se añadieron 0,80 g (5,24 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol hidratado a una disolución de 0,65 g (1,29 mmol) de 3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-imidazol-4-il]propionato de metilo (ejemplo 37a) en 25 ml de metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó sobre gel de sílice, siendo la fase móvil una mezcla de CH_2Cl_2 y amoníaco concentrada al 10%/metanol. Una segunda cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 341 mg del compuesto del título.

20 T.r. (método B) = 0,78 min MS (ES+) = 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO): 1,46 (s, 9H), 3,08 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,87 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 37c

25 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[4-(3-propilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il]propiónico

El compuesto del título se obtuvo haciendo reaccionar el compuesto del ejemplo 37b en analogía a los ejemplos 12e-12g y posteriormente eliminando el grupo protector de la manera habitual en la bibliografía en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1:1). La sustitución se llevó luego a cabo como en el ejemplo 10c. Una HPLC preparativa produjo 8 mg del compuesto del título como el bistrifluoroacetato.

30 T.r. (método B) = 0,73 min MS (ES+) = 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, d^6 -DMSO): 0,88 (t, 3H), 1,45 (dt, 2H), 3,07 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,97 (t, 1H), 6,28 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,86 (s, 2H, a), 8,19 (s, 1H).

5 Ejemplo 38

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(toluen-4-sulfonilamino)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

Ejemplo 38a

3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-{1-[bis-(4-(toluen-4-sulfonil)amino)fenil]-1H-imidazol-4-il}propionato de metilo

Una disolución de 115 mg (0,26 mmol) de 2-[1-(4-aminofenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)propionato de metilo (obtenido a partir del ejemplo 37b) se disolvió en 20 ml de CH_3CN . La disolución se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 60 mg (0,32 mmol) de cloruro de p-toluensulfonilo, 73 μL (53 mg, 0,53 mmol) de trietilamina y 0,3 mg (2,6 μmol) de 4-dimetilaminopiridina. Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. Una cromatografía en columna sobre gel de sílice produjo 112 mg del compuesto del título.

T.r. (método B) = 1,45 min

MS (ES+) = 746 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Ejemplo 38b

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(toluen-4-sulfonilamino)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

Una disolución de 109 mg (0,146 mmol) del compuesto de acuerdo con el ejemplo 38a en 1 ml de THF se mezcló con 190 μL (0,190 mmol) de una disolución acuosa de LiOH 1 N. La mezcla se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 2 días a esta temperatura. Después de calentar a 60 °C durante varias horas, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 N y el THF se eliminó bajo presión reducida. La disolución acuosa resultante se purificó mediante HPLC preparativa y se obtuvo el ácido 3-(6-terc-butoxicarbonilaminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(toluen-4-sulfonilamino)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico puro. El compuesto se disolvió en 1 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, el TFA se separó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se liofilizó. Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título como el bistrifluoroacetato.

T.r. (método B) = 0,84 min

MS (ES+) = 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): 1,22 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,92 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,88 (s, 2H, a), 8,44 (s, 1H, a).

5 Ejemplo 39

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-propilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

El compuesto del título se preparó en analogía al ejemplo 38. Sólo la hidrólisis del intermedio éster carboxílico era diferente:

- 10 Se disolvió 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-propilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propionato de metilo (120 mg, 0,275 mmol) en THF. Se añadieron una disolución acuosa de LiOH (1 N, 275 μL) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno (al 30%, 27 μL). La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. La solución de reacción se neutralizó con HCl
- 15 acuoso (1 N) y luego se eliminaron los disolventes. El residuo se suspendió en un poco de metanol y la disolución se filtró a través de una columna C_{18} (500 mg). Se eliminó el metanol, y el producto resultante (100 mg, 0,237 mmol) se cristalizó en éter dietílico.

T.r. (método C) = 0,93 min

MS (ES+) = 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 20 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,85 (t, 3H), 1,42 (q, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

25 Ejemplo 40

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-fenetilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

El compuesto se preparó en analogía al ejemplo 39.

T.r. (método B) = 0,86 min

MS (ES+) = 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 30 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,08 - 7,31 (m, 9H), 7,62 (m, 2H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 41

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-bencilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

El compuesto se preparó en analogía al ejemplo 39.

- 5 T.r. (método B) = 0,84 min MS (ES+) = 471 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,65 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,08 - 7,40 (m, 9H), 7,62 (m, 2H), 9,45 (s, 1H).

10 **Ejemplo 42**

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-vinilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

El compuesto se preparó en analogía al ejemplo 39.

- T.r. (método B) = 0,60 min MS (ES+) = 407 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,68 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,45 (m, 2H),
 15 3,82 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,62 - 6,77 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,62 (m, 2H).

Ejemplo 43

Ácido 3-(2-aminotiazol-4-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

- 20 El compuesto se preparó en analogía a los ejemplos 37a-37b y 10b. La eliminación del grupo protector tuvo lugar como se describió anteriormente.

- T.r. (método C) = 1,13 min MS (ES+) = 462 [M+H]⁺
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,75 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,50 (s, 2H),
 25 3,75 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,20 - 7,35 (m, 9H), 7,39 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 8,78 (d, 1H).

Ejemplo 44

Ácido 3-(2-aminotiazol-4-il)-2-{1-[(4-clorofenil)fenilmetil]carbamoil]metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico

- 30 El compuesto se preparó en analogía a los ejemplos 37a-37b y 10b. La eliminación del grupo protector tuvo lugar como se describió anteriormente.

- T.r. (método C) = 1,26 min MS (ES+) = 496 [M+H]⁺

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,78 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,20 - 7,41 (m, 9H), 7,60 (t, 1H), 8,85 (d, 1H).

Los ejemplos 45 y 46 se prepararon en analogía a la descripción anterior.

5

Ejemplo 45

Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-terc-butilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico como el bistrfluoroacetato

T.r. (método B) = 0,75 min

MS (ES+) = 423 [M+H] $^+$

10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,29 (s, 9H), 3,10 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 4,09 (t, 1H), 6,71 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 46

15 Ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-bencilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico como el bistrfluoroacetato

T.r. (método B) = 0,81 min

MS (ES+) = 457 [M+H] $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,03 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,99 (t, 1H), 4,32 (d, 2H), 6,79 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,49 (d, 2H),
20 7,53 (d, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,88 (s, 2H, a), 8,71 (s, 1H, a), 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 47

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo

El compuesto del título se sintetizó como el hidrocloreuro en analogía al ejemplo 2.

25 T.r. (método C) = 0,87 min

MS (ES+) = 343 [M+H] $^+$

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): 1,12 (t, 3H), 1,13-1,27 (m, 1H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 3H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,21-4,27 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 3H), 8,08 (s, 2H), 9,12 (s, 1H).

30

Ejemplos farmacológicos

Las sustancias preparadas se ensayaron para determinar la inhibición de TAFIa utilizando el kit de actividad TAFI plasmático Actichrome de American Diagnostica (nº de producto 874). Esto supuso añadir 29 μl de tampón de ensayo (Hepes 20

mM, NaCl 150 mM, pH 7,4) y 10 µl de TAFIa (American Diagnostica nº de producto 874TAFIA; 2,5/ml) a 1 µl de una disolución de DMSO 5 mM de la sustancia e incubar en una placa de microvaloración de 96 medios pocillos a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción enzimática comenzó añadiendo 10 µl
5 del revelador de TAFIa (prediluido a 1:2 con agua). Se siguió el curso en el tiempo de la reacción a 420 nm en un lector de placas de microvaloración (SpectraMax plus 384; Molecular Devices) durante 15 minutos.

Se calculó la CI_{50} a partir de la media de los valores (determinación por duplicado) de diluciones en serie de la sustancia, con la ayuda del programa informático Grafit
10 4 (Erithacus Software, Reino Unido).

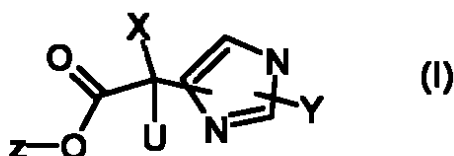
La tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1:

Compuesto del	CI_{50} [µM] del ensayo enzimático de TAFIa
Ejemplo 1	0,030
Ejemplo 7	0,016
Ejemplo 8	1,13
Ejemplo 9	0,439
Ejemplo 10	0,023
Ejemplo 12	0,015
Ejemplo 13	0,012
Ejemplo 15	0,012
Ejemplo 16	0,038
Ejemplo 17	0,011
Ejemplo 18	0,021
Ejemplo 25	10,51
Ejemplo 27	1,11
Ejemplo 28	1,44
Ejemplo 31	0,87
Ejemplo 33	0,003
Ejemplo 37	0,045
Ejemplo 38	0,050

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o la sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la que

- U es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
 - 3) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
 - 4) flúor,
 - 5) -O-CF₃ o
 - 6) -CF₃.

X es el radical de fórmula II



en la que

m es el número entero cero o 1,

- A1 es
- 1) -(CH₂)_n-, en el que n es el número entero 1, 2 ó 3, o
 - 2) -O-(CH₂)_n-, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

- A2 es
- 1) un anillo Het de 4 a 15 miembros que comprende al menos un átomo de N, y está sustituido con un grupo amino y también puede estar sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con un -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno, -CF₃ o -O-CF₃,
 - 2) -alquil(C₁-C₆)-NH₂ o
 - 3) -cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂.

Y es 1) el radical de fórmula III



en la que

- a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)- o -alquinileno(C₂-C₆)-, en los que el cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,
 5 A4 es -N(R2)₂-, en el que R2 es como se define a continuación, y los dos radicales R2 se definen independientemente entre sí,
 A5 está ausente, o es el número entero cero o 1, y
 R10 es un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆)- o -arilo(C₆-
 10 C₁₄)-,
- b) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,
 A4 es -N(R2)-, y
 15 A5 es a)1) -C(O)-R3,
 a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
 a)3) -(SO₂)-R6, o
 a)4) -C(O)-O-R7,
 o es el número entero 1, y
 20 p es el número entero 1,
- c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 A4 y A5 son como se define en b),
 25 en el que A5 está unido al átomo de N de A3,
 o es el número entero cero, y
 p es el número entero cero o 1, o
- d) A3 es -(CH₂)_q-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
 30 dos o tres veces con R1,
 A4 y A5 son como se define en b),
 o es el número entero cero o 1, y
 p es el número entero 1, y

q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

- e) A3 es $-(CH_2)_r-Het$, en el que Het es un anillo Het de 4 a 15 miembros, y el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con = O o R1,

A4 y A5 son como se define en b),

o es el número entero cero o 1,

p es el número entero 1, y

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

- f) A3 es $-arilo(CH_2)_q-(C_6-C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A4 es -O-,

A5 es $-arilo(C_6-C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

o y p son el número entero 1 y

q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

- g) $-CH(-aril(C_6-C_{14}))-arilo(C_6-C_{14})-$,

en la que R1 es

- a) $-arilo(C_6-C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con $-alquilo(C_1-C_6)-$, $-alquil(C_0-C_4)-$ cicloalquilo(C_3-C_8)-, $-CF_3$, =O, $-O-CF_3$ o halógeno,

- b) un anillo Het de 4 a 15 miembros,

- c) $-alquilo(C_1-C_6)-$,

- d) $-alquil(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_8)-$,

- e) $-CF_3$,

- f) $-O-CF_3$ o

- g) halógeno,

en la que R2 es

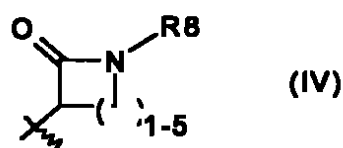
- 5
- a) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- c) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- 10 d) -CF₃ o
- e) un átomo de hidrógeno,
- en la que R₃, R₆ y R₇ son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 15 a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- 20 c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o
- 25 e) un átomo de hidrógeno,
- en la que R₄ y R₅ son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 30 a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₁₀)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

- b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 5 c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 10 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- e) un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 forman, junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, que también puede comprender, además del átomo de nitrógeno, uno o dos

15 heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o nitrógeno,

Y es 2) el radical de fórmula IV,

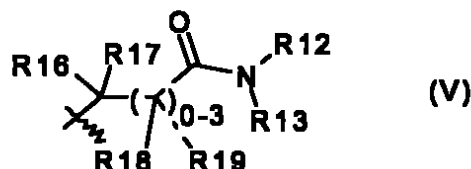


en la que R8 es

- a) -alquilo(C₁-C₈)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 20 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 25 c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 30 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

e) un átomo de hidrógeno,

Y es 3) el radical de fórmula V



en la que, en el caso a)

R12 es 1) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

2) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

R13 es 1) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

2) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

en la que, en el caso b)

R12 es 1) un átomo de hidrógeno,

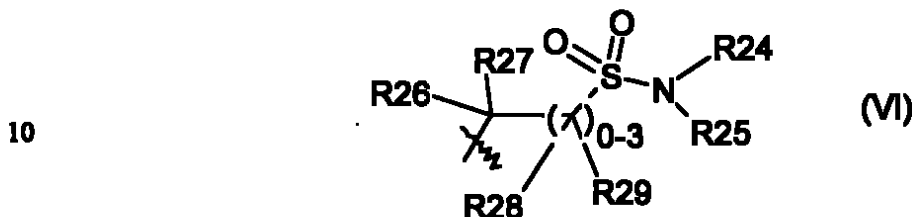
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 5 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 10 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y
- R13 es -CH(R8)-R9, en el que R8 y R9 son independientemente entre sí -arilo(C₆-C₁₄)- o Het, en el que Het y el arilo cada uno no está
- 15 sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-alquilo(C₁-C₄)- o R1, y

R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 20 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) halógeno,
- 4) -OH,
- 25 5) -NH₂,
- 6) -alquilo(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está
- 30 sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

R16 y R17, o R18 y R19 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo, o

Y es 4) el radical de fórmula VI,



en la que

15 R24 y R25 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 25 5) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, o

R24 y R25 forman, junto al átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo, que también puede comprender, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos más de la serie oxígeno, azufre o nitrógeno,

30 R26, R27, R28 y R29 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 35 3) halógeno,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂,

6) -alquilo(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el alquilo y arilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que el alquilo y Het cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, o

R₂₆ y R₂₇, o R₂₈ y R₂₉ forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo,

Z es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆)-,

3) -alquil(C₁-C₆)-OH,

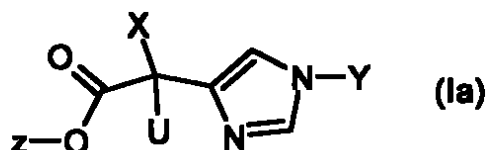
4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)-,

5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R₁,

6) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o

7) -(CH₂)_s-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de fórmula la según la reivindicación 1, en la que



U es 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆)-,

3) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

4) flúor,

5) -O-CF₃ o

6) -CF₃,

X es el radical de fórmula II, en la que

m es el número entero cero o 1,

A1 es 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero 1, 2 ó 3, o

2) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

A2 es 1) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het se
 5 selecciona del grupo de acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo,
 benzimidazalinilo, benzimidazolilo, carbolinilo, quinazolinilo,
 quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo,
 cromenilo, cinnolinilo, deca-hidroquinolinilo, imidazolidinilo,
 imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo,
 10 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo,
 isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-
 isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo,
 morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolio, 1,2,3-
 oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
 15 oxazolidinilo, oxazolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo,
 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo,
 piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo,
 piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo,
 piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo,
 20 pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
 tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidropiridinilo, 6H-
 1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo,
 tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-
 25 triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y en el que el
 anillo Het está sustituido con un grupo amino, y puede estar
 sustituido también independientemente entre sí una, dos o tres
 veces con un -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno, -CF₃ o -O-CF₃.

2) -alquil(C₁-C₆)-NH₂ o

3) -cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂.

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)- o -alquinileno(C₂-C₈)-, en el que el
 cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están

- sustituídos independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,
A4 es $-N(R2)_2$ -, en el que R2 es como se define a continuación, y los dos radicales R2 se definen independientemente entre sí,
A5 está ausente, y o es el número entero cero o 1, y
R10 es un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆)- o fenilo,
- 5
- b) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,
A4 es $-N(R2)$ -, y
A5 es a)1) -C(O)-R3,
a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
a)3) -(SO₂)-R6, o
a)4) -C(O)-O-R7,
o es el número entero 1, y
p es el número entero 1,
- 10
- c) A3 es una amina cíclica del grupo de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos o azocanos, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b),
en el que A5 está unido al átomo de N de A3,
o es el número entero cero, y
p es el número entero cero o 1, o
- 15
- 20
- d) A3 es $-(CH_2)_q$ -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, antrilo o fluorenilo, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b)
o es el número entero cero o 1, y
p es el número entero 1, y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- 25
- 30

- e) A3 es $-(CH_2)_r-Het$, en el que Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con =O o R1,
5 A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1,
p es el número entero 1, y
r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- f) A3 es $-arilo(CH_2)_q-(C_6-C_{14})-$, en el que el arilo no está
10 sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
dos o tres veces con R1,
A4 es -O-,
A5 es $-arilo(C_6-C_{14})-$, en el que el arilo no está sustituido o
está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres
15 veces con R1,
o y p son el número entero 1 y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- g) $-CH(fenil)-fenilo$,
en la que R1 es
- 20 a) $-arilo(C_6-C_{14})-$, en el que arilo es como se definió
anteriormente, y en el que el arilo no está sustituido o está
sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces
con $-alquilo(C_1-C_6)-$, $-alquil(C_0-C_4)-$ $cicloalquilo(C_3-C_8)-$, $-CF_3$,
 $=O$, $-O-CF_3$ o halógeno,
- 25 b) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que Het es
como se definió anteriormente,
- c) $-alquilo(C_1-C_6)-$,
d) $-cicloalquilo(C_3-C_8)-$,
e) $-CF_3$,
- 30 f) $-O-CF_3$ o
g) halógeno,

en la que R2 es

- 5
- a) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - b) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - c) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está
- 10
- sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - d) -CF₃ o
 - e) un átomo de hidrógeno,

15

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son.
independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió
- 20
- anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, y no está
- 25
- sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 30
- e) un átomo de hidrógeno,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son,
independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₈)- o -alquenilo(C₂-C₁₀)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - 5 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - 10 c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
 - 15 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
 - e) un átomo de hidrógeno, o
- R4 y R5 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo seleccionado del grupo de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, pirazina, pirazol, pirazolina, 20 pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,
- 25
- Y es 2) el radical de fórmula IV, en la que la fórmula IV es un compuesto del grupo de azetidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, azepan-2-ona y azocan-2-ona, y está sustituido en el átomo de nitrógeno en cada caso con R8,
- 30
- en la que R8 es

- 5
- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 10 c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 15 e) un átomo de hidrógeno,
- Y es 3) el radical de fórmula V, en la que, en el caso a)
- R12 es 1) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 20 2) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 25 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 30 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y
- R13 es 1) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no

está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

2) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

5

en el caso b)

R12 es

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

10

3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

15

4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

R13 es

-CH(R8)-R9, en el que R8 y R9 son independientemente entre sí -arilo(C₆-C₁₄)- o Het, en el que Het y arilo es cada uno como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-alquilo(C₁-C₄)- o R1, y

20

R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

25

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,

3) halógeno,

4) -OH,

30

5) -NH₂,

6) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido

o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

- 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

R16 y R17, o R18 y R19 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o

Y es 4) el radical de fórmula VI, en la que

R24 y R25 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 4) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 5) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, o

R24 y R25 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo que tiene de 3 a 8 átomos del anillo del grupo de propilamina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidinona, pirrolina, tetrahidropiridina, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

R26, R27, R28 y R29 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) halógeno,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂,
- 6) -alquil(C₀-C₃)-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que alquilo y arilo son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 7) -alquil(C₀-C₃)-Het, en el que alquilo y Het son como se definió anteriormente, y cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

R26 y R27, o R28 y R29 forman, junto con el átomo de carbono al cual están unidos respectivamente, un anillo que tiene de 3 a 6 átomos del anillo del grupo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo,

- Z es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
 - 3) cicloalquilo(C₃-C₆)-,
 - 4) alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R1,
 - 5) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que arilo es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y r es el número entero cero, 1, 2 ó 3, o
 - 6) -(CH₂)_s-Het, en el que Het es como se definió anteriormente, y no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y s es el número entero cero, 1, 2 ó 3.

3. Un compuesto de fórmula la según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que U es un átomo de hidrógeno, -CF₃, flúor o -CH₃.

X es el radical de fórmula II, en la que

m es el número entero 1,

A1 es 1) $-(CH_2)-$,

2) $-O-(CH_2)_n-$, en el que **n** es el número entero cero o 1, o

5 3) un enlace covalente,

A2 es 1) aminopiridilo, en el que aminopiridilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C_1-C_3)-, halógeno o $-CH_3$,

2) aminotiazolilo, en el que aminotiazolilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C_1-C_3)-, halógeno o $-CH_3$,

10

3) -alquil(C_1-C_3)- NH_2 o

4) -cicloalquil(C_3-C_8)- NH_2 .

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

15 a) **A3** es -cicloalquilo(C_3-C_8)- o -alquinileno(C_2-C_6)-, en los que el cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con **R1**,

20 **A4** es $-N(R_2)_2-$, en el que **R2** es como se define a continuación, y los dos radicales **R2** se definen independientemente entre sí,

A5 está ausente y

o es el número entero cero o 1,

b) **A3** es -cicloalquilo(C_3-C_8)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con **R1**,

25

A4 es $-N(R_2)-$, y

A5 es a)1) $-C(O)-R_3$,

a)2) $-C(O)-N(R_4)-R_5$,

30

a)3) $-(SO_2)-R_6$ o

a)4) $-C(O)-O-R_7$,

o es el número entero 1, y

- p es el número entero 1,
- 5 c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- A4 y A5 son como se define en b),
en el que A5 está unido al átomo de N de A3,
o es el número entero cero, y
p es el número entero cero o 1, o
- 10 d) A3 es $-(CH_2)_q$ -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1, y
15 p es el número entero 1, y
q es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- e) A3 es $-(CH_2)_r$ -Het, en el que Het es pirrolidina, benzotiofeno o piperidina, que no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con =O o
- 20 R1,
- A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1,
p es el número entero 1, y
r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,
- 25 f) A3 es -fenilo(CH₂)_q-, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- A4 es -O-,
A5 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 30 o y p son el número entero 1 y
q es el número entero 1 ó 2,

en la que R1 es

- a) fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₄)-,
- 5 b) triazolilo o piridinilo,
- c) -alquilo(C₁-C₄)-,
- d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
- e) -CF₃,
- f) -O-CF₃,
- 10 g) flúor o
- h) cloro,

en la que R2 es

- a) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 15 b) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 20 d) -CF₃ o
- e) un átomo de hidrógeno,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 30

- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 5 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- e) un átomo de hidrógeno,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son,
10 independientemente entre sí

- a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 15 b) -arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- c) un anillo Het de 4 a 15 miembros, en el que el anillo Het no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 20 d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 25 e) un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 forman, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo derivado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepanos, azocanos, azepina, dioxazol, dioxazina, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, cetopiperazina, morfolina, [1,4]oxazepano, oxazol, piperazina, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolidinona,

30

pirrolina, tetrahidropiridina, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol,

Y es 2) el radical de fórmula IV seleccionado del grupo de azetidin-2-ona, pirrolidin-2-ona o piperidin-2-ona, en el que el radical está sustituido

en el átomo de nitrógeno en cada caso con R8, en el que R8 es

a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está

sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido

independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) un átomo de hidrógeno, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está

sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,

dos o tres veces con R1,

Y es 3) el radical de fórmula V, en la que, en el caso a)

R12 es 1) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

2) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

R13 es 1) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

2) -alquil(C₀-C₃)-piridilo, en el que el alquilo y piridilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

en el caso b)

R12 es 1) un átomo de hidrógeno,

- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
- 3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 4) -alquil(C₀-C₃)-piridilo, en el que el alquilo y piridilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y
- 10 R13 es -CH(R8)-R9, en el que R8 y R9 son independientemente entre sí fenilo o piridinilo, en los que el fenilo o piridilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-alquilo(C₁-C₄)- o R1, y
- R16, R17, R18 y R19 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 15 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) flúor,
- 20 4) -OH,
- 5) -NH₂ o
- 6) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o
- 25 Y es 4) el radical de fórmula VI, en la que
- R24 y R25 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí
- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 30 3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

4) -alquil(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈)-, o

R26, R27, R28 y R29 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 5 2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R1,
- 3) flúor,
- 4) -OH,
- 5) -NH₂ o
- 10 6) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y

Z es un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄)-.

15 4.- Un compuesto de fórmula la según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

U es un átomo de hidrógeno,

X es el radical de fórmula II, en el que

m es el número entero 1,

A1 es -(CH₂)-,

20 A2 es aminopiridilo, en el aminopiridilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con halógeno o -CH₃,

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

25 a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

b) A3 es -alquinileno(C₂-C₄)-, en el que el alquinileno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

30 c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

d) A3 es $-\text{fenilo}(\text{CH}_2)_q-$, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

A4 es $-\text{N}(\text{R}_2)-$, en el que R2 es como se define a continuación

A5 es a)1) $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_3$,

5 a)2) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_4)-\text{R}_5$,

a)3) $-(\text{SO}_2)-\text{R}_6$ o

a)4) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_7$,

o es el número entero 1, y

p es el número entero 1, y

10 q es el número entero cero, 1 ó 2,

e) A3 es $-(\text{CH}_2)_r\text{-Het}$, en el que Het es pirrolidina o piperidina, que no están sustituidas o están sustituidas independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

15 A4 está ausente y A5 es como se define en d), en el que A5 está unido al átomo de nitrógeno de A3,

p es el número entero 1, y

r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

f) A3 es $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

20 A4 es $-\text{O}-$,

A5 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

en la que R1 es

25 a) fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)-$,

b) triazolilo o piridinilo,

c) $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)-$,

d) $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3-\text{C}_8)-$,

30 e) $-\text{CF}_3$,

f) $-\text{O}-\text{CF}_3$,

g) flúor o

i) cloro,

en la que R2 es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el
alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una,
dos o tres veces con R1, en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y
son, independientemente entre sí

a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está
sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido
independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) un átomo de hidrógeno, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o
está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces
con R1,

en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente
entre sí

a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₆)-, en el que el alquilo o alquenilo
no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí
una, dos o tres veces con R1,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido
independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) un átomo de hidrógeno, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o
está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces
con R1,

Y es 2) el radical de una pirrolidin-2-ona, en el que el radical está
sustituido en cada caso con R8 sobre el átomo de nitrógeno, en el que R8
es

a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está
sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido
independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

Y es 3) el radical de fórmula V, en la que

5 R₁₂ es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

R₁₃ es -CH(R₈)-R₉, en el que R₈ y R₉ son, independientemente entre sí, fenilo o piridilo, en el que el piridilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido
10 independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

- 1) un átomo de hidrógeno,
- 15 2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R₁, o
- 3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

- 20 Z es 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
- 3) -alquil(C₁-C₆)-OH,
- 4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆)-, o
- 5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-cicloalquilo(C₃-C₆)-.

25

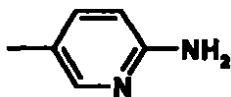
5. Un compuesto de fórmula la según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en la que

U es un átomo de hidrógeno,

X es el radical de fórmula II, en la que

30 m es el número entero 1,

A₁ es -(CH₂)-,



A2 es el radical que no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con F, Cl, Br, I o -CH₃,

Y es 1) el radical de fórmula III, en la que

5 a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

b) A3 es -alquinileno(C₂-C₄)-, en el que el alquinileno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

10 c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 6 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, y A4 y A5 están ausentes,

d) A3 es -fenilo(CH₂)_q-, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

15 A4 es -N(R₂)-, en el que R2 es como se define a continuación,

A5 es a)1) -C(O)-R₃,

a)2) -C(O)-N(R₄)-R₅,

a)3) -(SO₂)-R₆ o

20 a)4) -C(O)-O-R₇,

o es el número entero 1,

p es el número entero 1, y

q es el número entero cero, 1 ó 2,

e) A3 es -(CH₂)_r-Het, en el que Het es pirrolidina o piperidina, que no están sustituidas o están sustituidas independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

25 A4 está ausente y A5 es como se define en d), en el que A5 está unido al átomo de nitrógeno de A3,

p es el número entero 1, y

30 r es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

f) A3 es -CH₂-fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, A4 es -O-,

A5 es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, en la que R1 es

a) fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -alquilo(C₁-C₄)-,

b) piridilo o tetrazolilo,

c) -alquilo(C₁-C₄)-,

d) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,

e) -CF₃,

f) -O-CF₃,

g) flúor o

i) cloro,

en la que R2 es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

en la que R3, R6 y R7 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, o

c) -cicloalquilo(C₃-C₆)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1, en la que R4 y R5 son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

a) -alquilo(C₁-C₆)- o -alquenilo(C₂-C₄)-, en el que el alquilo o alquenilo no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

b) fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

c) un átomo de hidrógeno, o

d) -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

Y es 2) el radical de una pirrolidin-2-ona, en el que el radical está sustituido en cada caso con R₈ sobre el átomo de nitrógeno,

en la que R₈ es fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

Y es 3) el radical de fórmula V, en la que

R₁₂ es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₆)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

R₁₃ es -CH(R₈)-R₉, en el que R₈ y R₉ son, independientemente entre sí, fenilo o piridilo, en el que el piridilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁,

R₁₆, R₁₇, R₁₈ y R₁₉ son idénticos o diferentes y son, independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₃)-, en el que el alquilo no está sustituido o está sustituido una o dos veces con R₁, o

3) -alquil(C₀-C₃)-fenilo, en el que el alquilo y fenilo cada uno no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R₁, y

Z es un átomo de hidrógeno.

6. Un compuesto de fórmula Ia según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, que es el compuesto
ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propiónico,

- 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de metilo,
 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de
 isopropilo,
 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de
 5 ciclopropilmetilo,
 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de 2-
 hidroxietilo,
 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de 1-ciclo-
 hexiloxicarboniloxietilo,
 10 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclopentil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-1H-imidazol-4-
 il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-
 15 il]propiónico,
 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-
 il}propionato de isopropilo,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-fenilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}pro-
 piónico,
 20 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-difenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-
 imidazol-4-il}propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-benzoilpiperidin-4-il)etil]-1H-im-
 idazol-4-il}propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-(1-benzoilpiperidin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-
 25 il]propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-[2-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-3-il]etil]-1H-
 imidazol-4-il)propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-difenilacetilpiperidin-3-ilmetil)-1H-imida-
 zol-4-il]propiónico,
 30 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-[2-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-4-il]etil]-1H-
 imidazol-4-il)propiónico,
 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[2-(1-fenilacetilpiperidin-3-il)etil]-1H-im-
 idazol-4-il}propiónico,

- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[2-(1-fenilacetilpiperidin-4-il)etil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[1-(4'-metilbifenil-3-carbonil)piperidin-4-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 5 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1-benzoilpiperidin-4-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-benzhidril-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-[1,2,4]triazol-1-ilbencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 10 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-trifluorometoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(1,1-dioxo-1H-1,6-benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(5-clorobenzo[b]tiofen-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 15 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[3-(4-fluorofenoxi)bencil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(2-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 20 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-prop-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-but-2-inil-1H-imidazol-4-il)propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-(4,4-dimetilciclohexil)-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(benzhidrilmetilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 25 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(4-clorofenil)fenilmetil]carbamoil]metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[(bis-(4-metoxifenil)metil]carbamoil]metil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- 30 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[4-(3-propilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,
- ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-[1-[4-(toluen-4-sulfonilamino)fenil]-1H-imidazol-4-il]propiónico,

ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-propilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-fenetilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

5 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-bencilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[3-(3-vinilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

10 ácido 3-(2-aminotiazol-4-il)-2-{1-[(benzhidrilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

ácido 3-(2-aminotiazol-4-il)-2-{1-[[[(4-clorofenil)fenilmetil]carbamoil]metil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

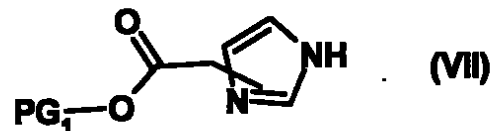
ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-terc-butilureido)fenil]-1H-imidazol-4-il}propiónico,

15 ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-{1-[4-(3-bencilureido)bencil]-1H-imidazol-4-il}propiónico, o

3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-ciclohexil-1H-imidazol-4-il)propionato de etilo.

7.- Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende

20 a) un compuesto de fórmula VII



en la que PG1 es un grupo protector de carboxilo, que se convierte en un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1,

25 b) un compuesto de fórmula I que se ha preparado mediante el proceso a) o un precursor adecuado de la fórmula I, que se produce debido a su estructura química en formas enantiómeras, que se fracciona mediante formación salina con ácidos o bases enantiopuros, una cromatografía en fases estacionarias quirales, o una derivatización utilizando compuestos

30 enantiopuros quirales como aminoácidos, una separación de los diastereómeros obtenidos de esta manera, y una eliminación de los grupos auxiliares quirales para producir los enantiómeros puros, o

c) el compuesto de fórmula I preparado mediante los procesos a) o b) que se aísla en la forma libre o, en el caso en el que estén presentes grupos ácidos o básicos, se convierte en las sales fisiológicamente toleradas.

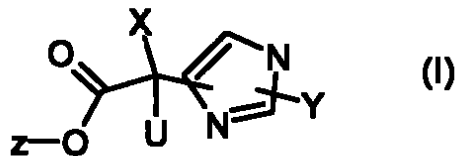
5 8. Un medicamento que tiene un contenido eficaz en al menos un compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un vehículo, aditivo y/u otros ingredientes activos y excipientes farmacéuticamente adecuados y fisiológicamente tolerados.

10 9. El uso del compuesto de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, para producir un medicamento para la profilaxis y terapia de todos los trastornos asociados con trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

15 10.- El uso según la reivindicación 9, que se aplica a infarto de miocardio, angina de pecho y otros tipos de síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trombosis de venas profundas, embolismo pulmonar, acontecimientos embólicos o trombóticos provocados por arritmias cardíacas, acontecimientos cardiovasculares como
20 reestenosis después de una revascularización, y angioplastia y procedimientos similares como implantes de endoprótesis vasculares y operaciones de bypass, o la reducción del riesgo de trombosis después de procedimientos quirúrgicos como en operaciones de articulaciones de rodilla y cadera, o coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros
25 acontecimientos intravasculares que están asociados con una inflamación, aterosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico y sus secuelas, crecimiento de tumores y metástasis tumoral, deterioros del sistema hemostático como depósitos de fibrina, cambios fibróticos del pulmón como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia
30 respiratoria de adultos o depósitos de fibrina en el ojo después de operaciones oculares, o la prevención y/o tratamiento de la formación de escaras.

Resumen**DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE TAFIa**

5 La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



que son inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina activado.

10 Los compuestos de fórmula (I) resultan adecuados para producir medicamentos para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades acompañadas de trombosis, embolismos, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 2005 / 0 0 3 6 3 0
Internationales Aktenzeichen07. 04. 2005
Internationales Anmeldedatum

07 APR 2005

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name des Anmelders und "PCT International Application"Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 2004/0028Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG
Heterocyclislessigsäuren als Inhibitoren von TAF1aFeld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brünigstraße 50
65929 Frankfurt
DeutschlandTelefonnr.:
(069) 305-6047

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
DESitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsgestatten☒ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KALLUS, Christopher
Gotenstrasse 1
65929 Frankfurt
Deutschland

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):
DESitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsgestatten☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats angegeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
DeutschlandTelefonnr.:
(069) 305-6047

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber.:

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER <i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> HEITSCH, Holger Castellumstraße 52 55252 Mainz-Kastel Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> LINDENSCHMIDT, Andreas Brahmsstr. 4 65812 Bad Soden Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> GRUENEBERG, Sven Heingraben 11 65779 Kalkheim Deutschland	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> 	Diese Person ist: ☐ Nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☐ Nur Erfinder <i>(wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)</i> Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): 	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsgestatten ☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.	

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 22. April 2004 22.04.2004	102004020186.2	DE		
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsvereinbarung zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenaufträge sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr):

Aktenzeichen:

Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
- ☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
- ☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschuldlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 4

Beschreibung (ohne Sequenzprotokollentwurf): : 81

Ansprüche: : 35

Zusammenfassung: : 1

Zeichnungen: :

Teilkosten: : 121

Sequenzprotokoll :

Diesbezügliche Tabellen :

(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))

Gesamtanzahl: : 121

(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen(c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(ii))(i) ☐ Sequenzprotokolle(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle:☐ diesbezügliche Tabellen:

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung : 12. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht : 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht : 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenszeichen (falls vorhanden): : 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift : 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 17. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: : 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegtem Mikroorganismus oder anderem biologischen Material : 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger) : (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter : (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) : 10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) : (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) : (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) : (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) : 11. ☐ Sonstige (kurz in aufzählender Weise):

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH

Dr. Wein

Dr. Then

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

07 APR 2005

07.04.05

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

☐ nicht eingegangen:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Datum des Eingangs des Aktene Exemplars beim Internationalen Büro:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 May 2005 (27.05.2005)	Aventis Pharma Deutschland GmbH Patent- u. Lizenzabteilung K 801	
Applicant's or agent's file reference 2004/0028	Vorg. Eing. 06. Juni 2005	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP05/003630	Öff. v. Publ. 22. April 2004	International filing date (day/month/year) 07 April 2005 (07.04.2005)
International publication date (day/month/year)		Priority date (day/month/year) 22 April 2004 (22.04.2004)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH et al		

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(e) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(e) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
22 April 2004 (22.04.2004)	10 2004 020 186.2	DE	02 May 2005 (02.05.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Zoltanski Andrzej

Facsimile No. +41 22 338 89 75

Telephone No. +41 22 338 8608

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801	Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801	Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt	65926 Frankfurt
Germany	Germany
Eng.: 21. Dez. 2005	TH
☐ wv.	
☐ ablegen	
☐ Vert. wie Vorg./engages	

Date of mailing (day/month/year) 14 December 2005 (14.12.2005)	To:
Applicant's or agent's file reference 2004/0028	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/003630	International filing date (day/month/year) 07 April 2005 (07.04.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 069 / 305-6047	
	Facsimile No. 069 / 35-7175	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 069 / 305-6047	
	Facsimile No. 069 / 35-7175	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The above change is to be recorded also in respect of the address for correspondence, as indicated in the addressee box at the top of this form		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.75	Authorized officer V. BLANC Telephone No. (41-22) 338 9668
--	--

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la Invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

20 OCT. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

22-NOV-06

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GmbH

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948 Fax: 6163976
E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☒
Cual

Número 2.930.616 TP 2698

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: KALLUS Christopher, HEITSCH Holger, LINDENSCHMIDT
Andreas, GRUENE BERG Sven.
Dirección: Gotenstrasse 1,
Nacionalidad o Domicilio: 65929 Frankfurt, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003630

Fecha Abril 7 de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/105781 A1

Fecha Noviembre 10, 2005

⑥ Título (54) DERIVADOS DE IMIDAZOL UTILIZADOS COMO INHIBIDORES DE TAFIa.

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 401/06

⑧ PRIORIDAD:

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Numero de Solicitud

SI ☒ NO ☐

Alemania

Abril 22 de 2004

10 2004 020 186.2

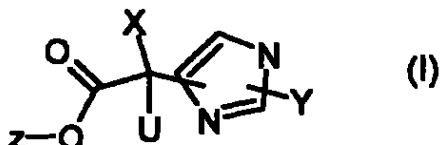
⑨ Comprobante de pago No. 06 - 80,675

Fecha Octubre 18 de 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



y/o todas las formas estereoisómeras del compuesto de fórmula I y/o las mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o la sal fisiológicamente tolerada del compuesto de fórmula I, en la que

- U es
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆)-,
 - 3) -cicloalquilo(C₃-C₆)-,
 - 4) flúor,
 - 5) -O-CF₃ o
 - 6) -CF₃.

X es el radical de fórmula II



en la que

m es el número entero cero o 1,

- A1 es
- 1) $-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero 1, 2 ó 3, o
 - 2) $-O-(CH_2)_n-$, en el que n es el número entero cero, 1, 2 ó 3,

- A2 es
- 1) un anillo Het de 4 a 15 miembros que comprende al menos un átomo de N, y está sustituido con un grupo amino y también puede estar sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con un -alquilo(C₁-C₃)-, halógeno, -CF₃ o -O-CF₃,
 - 2) -alquil(C₁-C₆)-NH₂ o
 - 3) -cicloalquil(C₃-C₆)-NH₂.

Y es 1) el radical de fórmula III



en la que

- a) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)- o -alquinileno(C₂-C₆)-, en los que el cicloalquilo o alquinileno no están sustituidos o están sustituidos independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,
A4 es -N(R2)₂-, en el que R2 es como se define a continuación, y los dos radicales R2 se definen independientemente entre sí,
A5 está ausente, o es el número entero cero o 1, y
R10 es un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆)- o -arilo(C₆-C₁₄)-.
- b) A3 es -cicloalquilo(C₃-C₈)-, en el que el cicloalquilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con -O-R10 o R1,
A4 es -N(R2)-, y
A5 es a)1) -C(O)-R3,
a)2) -C(O)-N(R4)-R5,
a)3) -(SO₂)-R6, o
a)4) -C(O)-O-R7,
o es el número entero 1, y
p es el número entero 1,
- c) A3 es una amina cíclica que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, en la que la amina cíclica no está sustituida o está sustituida independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b),
en el que A5 está unido al átomo de N de A3,
o es el número entero cero, y
p es el número entero cero o 1, o
- d) A3 es -(CH₂)_q-arilo(C₆-C₁₄)-, en el que el arilo no está sustituido o está sustituido independientemente entre sí una, dos o tres veces con R1,
A4 y A5 son como se define en b),
o es el número entero cero o 1, y
p es el número entero 1, y

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

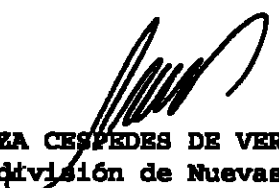
REFERENCIA	Radicación No.	6 106440
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/003630
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13918

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 DIC. 2006 salvado