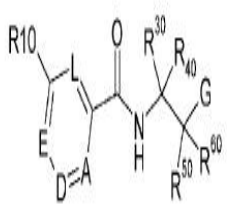
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	13 200355 0000 0000	2013-08-23 15:07:31	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 180
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	83994	$ 589000	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(I)

1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)			
DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS Y SU USO COMO SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS				
2	**Datos del Solicitante / Titular**			
Nombre:	SANOFI	**Dirección Electrónica:**	castellanos@castellanosyco.co	
Dirección:	54, RUE LA BOÉTIE, F-75008 PARIS (FR)	**Domicilio/País de constitución:**	FRANCIA - PARIS - PARIS	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ IDENTIFICACION INTERNACIONAL ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 24635711959-				
3	**Solicitantes**			

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	SANOFI	EE	24635711959

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	SVEN RUF	**Dirección Electrónica:**	castellanos@castellanosyco.co
	Dirección:	C/O SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 FRANKFURT AM MAIN (DE)	**Domicilio/País de constitución:**	ALEMANIA - HESSEN - FRANKFURT AM MAIN
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ IDENTIFICACION INTERNACIONAL ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** -			

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	RUF SVEN	ALEMANIA
2.	SADOWSKI THORSTEN	ALEMANIA
3.	WIRTH KLAUS	ALEMANIA
4.	SCHREUDER HERMAN	ALEMANIA
5.	BUNING CHRISTIAN	ALEMANIA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**

1.	ALEMANIA	HESSEN	FRANKFURT AM MAIN	C/O SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 FRANKFURT AM MAIN (DE)
2.	ALEMANIA	HESSEN	FRANKFURT AM MAIN	C/O SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 FRANKFURT AM MAIN (DE)
3.	ALEMANIA	HESSEN	FRANKFURT AM MAIN	C/O SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 FRANKFURT AM MAIN (DE)
4.	ALEMANIA	HESSEN	FRANKFURT AM MAIN	C/O SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 FRANKFURT AM MAIN (DE)
5.	ALEMANIA	HESSEN	FRANKFURT AM MAIN	C/O SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 FRANKFURT AM MAIN (DE)

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**		
Nombre:	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	**Dirección Electrónica:**	castellanos@castellanosyco.co
Dirección:	CALLE 94A No. 7A 09	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ IDENTIFICACION INTERNACIONAL

☐ NIT ☐ PASAPORTE

Número: 39779654-

Presentación de Poder

Año de Radicación	
Número de Radicación	

8	**Datos Solicitud: PCT / WO**		
Número Solicitud:	PCT/EP2012/051189	**Fecha Solicitud:**	26/01/2012

Número Publicacion:	WO2012/101197	Fecha Publicacion:	02/08/2012

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	EP	11305078.5	26/01/2011

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	14	Pago Reivindicaciones:	Si	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

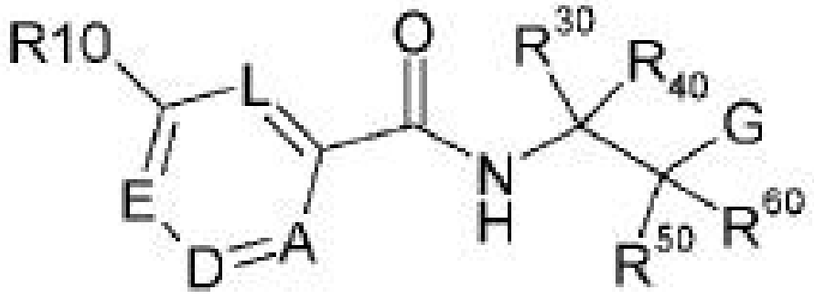
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

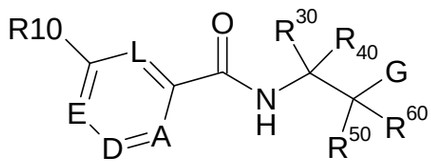
☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos



(I)

DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS Y SU USO COMO SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



I

en la que A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} tienen los significados que se indican a continuación, que son compuestos farmacéuticamente activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La catepsina A (EC = 3,4,16,5; símbolo de gen CTSA) es una proteasa conocida también como carboxipeptidasa A lisosomal o proteína protectora. Pertenece a una familia de serina carboxipeptidasas que contiene sólo otros dos representantes en mamíferos, serina carboxipeptidasa inducible por retinoide y proteína de tipo carboxipeptidasa vitelogénica. Dentro de la célula, la catepsina A reside en lisosomas donde forma un complejo de alto peso molecular con beta-galactosidasa y neuraminidasa. La interacción de la catepsina A con estas glicosidasas es esencial para su encaminamiento correcto al lisosoma y las protege de la proteolisis dentro del lisosoma. Una deficiencia de catepsina A debida a diversas mutaciones en el gen ctsa conduce a una deficiencia secundaria de beta-galactosidasa y neuraminidasa que se manifiesta como el trastorno de almacenamiento lisosomal recesivo autosómico galactosialidosis (véase A. d'Azzo et al., en "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). La mayoría de mutaciones identificadas en ctsa son mutaciones de sentido erróneo que afectan al plegamiento o la estabilidad de la proteína. Ninguna de ellas mostró tener lugar en el sitio activo de la enzima (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Por consiguiente, el trastorno de almacenamiento lisosomal puede corregirse con mutantes de catepsina A

catalíticamente inactivos (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). Por lo tanto, la función estructural de la catepsina A se puede separar de su actividad catalítica. Esto también se subraya por la observación de que a diferencia de lo observado en ratones deficientes en el gen ctsa, los ratones que llevan una mutación de inactivación catalítica en el gen ctsa no desarrollan signos de la enfermedad humana galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyrantepe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

La catepsina A presenta actividad carboxipeptidasa a pH ácido y actividades desamidasa y esterasa a pH neutro contra diversos péptidos bioactivos naturales. Los estudios in vitro han indicado que la catepsina A convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la bradicinina en bradicinina 1-8, que es el ligando del receptor de bradicinina B1. hidroliza la endotelina-1, neurocinina y oxitocina, y desamida la sustancia P (véase M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999), 894-907). Se ha detectado una alta actividad de catepsina A en orina, lo que sugiere que es responsable de la degradación tubular de bradicinina (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). Sin embargo, la enzima también puede liberarse de las plaquetas y linfocitos y se expresa en células presentadoras de antígeno en las que podría estar implicada en el procesamiento del antígeno (W. L. Hanna et al., J. Immunol. 153 (1994), 4663-4672; H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997), 393-404; M. Reich et al., Immunol. Lett. (online Nov. 30, 2009)). La inmunohistoquímica de órganos humanos reveló una expresión prominente en las células de los túbulos renales, células del epitelio bronquial, células de Leydig de los testículos y neuronas grandes del cerebro (O. Sohma et al., Pediatr. Neurol. 20 (1999), 210-214). Está regulada positivamente durante la diferenciación de monocitos en macrófagos (N. M. Stamatos et al., FEBS J. 272 (2005), 2545-2556). Aparte de funciones estructurales y enzimáticas, se ha demostrado que la catepsina A se asocia con la neuraminidasa y una beta-galactosidasa de corte y empalme alternativo para formar el complejo de receptor de laminina y elastina en la superficie celular expresado en fibroblastos, células de músculo liso, condroblastos, leucocitos y ciertos tipos de células cancerosas (A. Hinek, Biol. Chem. 377 (1996), 471-480).

Se ha demostrado la importancia de la catepsina A para la regulación de los niveles locales de bradicinina en modelos animales de hipertensión. La inhibición

farmacológica de la actividad de la catepsina A aumentó los niveles renales de bradicinina e impidió el desarrollo de hipertensión inducida por sal (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). Esto también pudo conseguirse por oligonucleótidos antisentido que reprimían la expresión de catepsina A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Además de en la hipertensión, se han demostrado efectos beneficiosos de la bradicinina en diversas enfermedades cardiovasculares adicionales y otras enfermedades (véase J. Chao et al., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Por lo tanto, las indicaciones clave de los inhibidores de la catepsina A incluyen aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, hipertrofia cardiaca, hipertrofia vascular, disfunción del ventrículo izquierdo, en particular disfunción del ventrículo izquierdo después de infarto de miocardio, enfermedades renales tales como fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; enfermedades hepáticas tales como fibrosis hepática y cirrosis hepática, complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, así como protección de órganos tales como el corazón y el riñón.

Como se ha indicado anteriormente, los inhibidores de la catepsina A pueden prevenir la generación del ligando del receptor de bradicinina B1 bradicinina 1-8 (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). Esto ofrece la oportunidad de usar inhibidores de catepsina A para el tratamiento del dolor, en particular el dolor neuropático, y la inflamación, como se ha demostrado para antagonistas de receptores de bradicinina B1 (véase F. Marceau et al., Nat. Rev. Drug Discov. 3 (2004), 845-852). Los inhibidores de la catepsina A pueden usarse adicionalmente como agentes antiplaquetarios como se ha demostrado para el inhibidor de catepsina A ebelactona B, un derivado de propiolactona, que reprime la agregación plaquetaria en animales hipertensos (H. Ostrowska et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 45 (2005), 348-353).

Además, al igual que otras serina proteasas tales como prostasina, elastasa o matriptasa, la catepsina A puede estimular el canal de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) y, por lo tanto, está implicado en la regulación de volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales (véase C. Planes et al., Curr. Top. Dev. Biol. 78 (2007), 23-46). Por lo tanto, ciertas enfermedades respiratorias pueden mejorar mediante el uso de inhibidores de catepsina A, tales como fibrosis

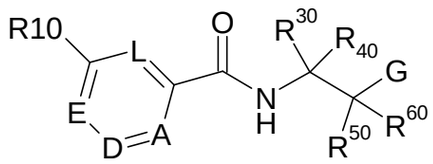
quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio y carcinoma pulmonar. La modulación de la catepsina A en el riñón podría usarse para promover la diuresis y, por lo tanto, inducir un efecto hipotensor.

Además del compuesto mencionado anteriormente ebelactona B, se ha encontrado un efecto inhibidor sobre la catepsina A para ciertos derivados dipeptídicos de fenilalanina que se describen en el documento JP 2005/145839. Existe la necesidad de compuestos adicionales que inhiban la catepsina A y ofrezcan una oportunidad para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y enfermedades adicionales en las que interviene la catepsina A. La presente invención satisface esta necesidad de proporcionar los derivados de ácido 3-heteroaroilamino-propiónico sustituido con oxígeno de fórmula I que se definen a continuación.

Ya se han descrito ciertos compuestos en los que puede estar presente un resto de ácido 3-heteroaroilamino-propiónico. Por ejemplo, en el documento WO 2006/076202 se describen derivados de amina, que modulan la actividad de receptores nucleares de esteroides, que llevan en el átomo de nitrógeno de la función amina un grupo heteroaroílo y un grupo adicional que se define de manera muy general. En el documento US 2004/0072802 se describen derivados de beta-aminoácidos definidos de manera general que llevan un grupo acilo en el grupo beta-amino y son inhibidores de metaloproteasas de matriz y/o factor de necrosis tumoral. En los documentos WO 2009/080226 y WO 2009/080227, que se refieren a antagonistas del receptor de ADP plaquetario P2Y12 e inhiben la agregación plaquetaria, se describen derivados de ácido carboxílico sustituido con pirazoloilamino que, sin embargo, llevan adicionalmente un grupo derivado de ácido carboxílico en el átomo de carbono que lleva el grupo pirazoloilamino. En el documento WO 2004/056815 se describen otros compuestos sustituidos con pirazoloilamino, en los que el átomo de nitrógeno del grupo amino está conectado a un sistema de anillo y que son inhibidores de las enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa y/o factor VIIa.

Un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en

cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en la que

A se elige entre la serie que consiste en C(R^1) y N;

D se elige entre la serie que consiste en C(R^2) y N;

E se elige entre la serie que consiste en C(R^3) y N;

L se elige entre la serie que consiste en C(R^4) y N;

donde al menos uno, y como máximo dos, de A, D, E o L son N;

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- y tetrazol-5-ilo;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$- y NC-;

R^2 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-CO-, alquil (C_1-C_6)-CO-HN-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, Het^4-(O)$_t$-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- y Het^2-C(O)-O- y NC-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y donde t es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R^4 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, HO-, $NR^{12}R^{13}$, Het^2;

R^{10} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, HO-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, fenil-C_sH_{2s}-$(O)_t$-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y donde t es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

o R^1 y R^2 o R^2 y R^3 o forman piridilo;
o R^1 y R^2 son –C(alquil (C_1-C_3))=N-N(alquil (C_1-C_3))-;
o R^2 y R^3 son –NH-CH=N-;

con la condición de que uno de R^1, R^2, R^3, R^4 o R^{10} sea un sustituyente cíclico;

R^{11} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14}, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Het^3;

R^{12} y R^{13} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{15};

R^{14} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)-, Het^1-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH- y alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-;

R^{15} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

R^{16} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{31} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_2$-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

o R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

o R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $–CH_2$-$(CH_2)_b$-cicloalquilo (C_3-C_6), Het^4 y -$(CH_2)_b$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y b es 0, 1 ó 2;
R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);
o
R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO-alquilo (C_1-C_6), Het^4, -$(CH_2)_x$-fenilo, alquil (C_1-C_6)-O-, cicloalquil (C_3-C_7)-$(CH_2)_x$-O-,

$-CF_3$, -CO-alquilo (C_1-C_6), $-NR^{12}R^{13}$, Het^2, $-CO-NR^{12}R^{13}$, $CO-Het^2$, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, $H_2N-S(O)_2$- y NC-;

y donde el fenilo puede estar sustituido con -CH=CH-CH=CH-, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$ o -N(alquil (C_1-C_3))-CH=CH-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, pueden ocurrir varias veces en los compuestos de fórmula I, son todos independientes entre sí y en cada caso tienen cualquiera de los significados indicados y pueden, en cada caso, ser iguales o diferentes de cualquier otro elemento. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_{10}) presente en los compuestos de fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_6), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_8) presente en cualquier posición de los compuestos de fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_6), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_8) presente en los compuestos de fórmula I

puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_8), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) presente en cualquier posición de los compuestos de fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_6) presente en los compuestos de fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_4) presente en cualquier posición de los compuestos de fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_4) presente en los compuestos de fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, grupos propilo, incluyendo propilo (es decir, n-propilo) e isopropilo, grupos butilo incluyendo butilo (es decir, n-butilo), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, grupos pentilo incluyendo pentilo (es decir, n-pentilo), 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, grupos hexilo incluyendo hexilo (es decir, n-hexilo), 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, grupos heptilo incluyendo heptilo (es decir, n-heptilo), grupos octilo incluyendo octilo (es decir, n-octilo), grupos nonilo incluyendo nonilo (es decir, n-nonilo) y grupos decilo incluyendo decilo (es decir, n-decilo). Algunos ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, propoxi (es decir, n-propoxi), isopropoxi, butoxi (es decir, n-butoxi), isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (es decir, n-pentoxi). Algunos ejemplos de alquil-$S(O)_m$- son metilsulfanil-(CH_3-S-), metanosulfinil-(CH_3-S(O)-), metanosulfonil-(CH_3-$S(O)_2$-), etilsulfanil-(CH_3-CH_2-S-), etanosulfinil-(CH_3-CH_2-S(O)-), etanosulfonil-(CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-metiletilsulfanil-((CH_3)$_2$CH-S-), 1-metiletanosulfinil-((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-metiletanosulfonil-((CH_3)$_2$CH-$S(O)_2$-). En una realización de la invención, el número m se elige entre 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número m en cualquier caso es, independientemente de su significado en otros casos, 0. En otra realización, el número m en cualquier caso es, independientemente de su significado en otros casos, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de fórmula I. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en cualquier grupo alquilo en los compuestos de fórmula I, así como en otros grupos tales como grupos cicloalquilo y grupos heterocíclicos, por ejemplo, independientemente de cualquier otro átomo de carbono, no porta más de un sustituyente que está unido a través de un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno o átomo de azufre, tal como, por ejemplo, sustituyentes HO-, alquil (C_1-C_4)-O- o alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-. Un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor puede estar sin sustituir, es decir, no porta sustituyentes flúor, o sustituido, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes flúor, o con uno, dos o tres sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH_2) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Algunos ejemplos de grupos alquil-$S(O)_m$- sustituidos con flúor son trifluorometilsulfanil-(CF_3-S-), trifluorometanosulfinil-(CF_3-S(O)-) y trifluorometanosulfonil-(CF_3-$S(O)_2$-).

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alcanodiílo (grupos alquilo divalentes) incluyendo los

grupos divalentes C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$. Además, puede hacerse referencia a la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido como un grupo alcanodiílo. Por lo tanto, los grupos alcanodiílo pueden también ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier posición y pueden comenzar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden sustituirse con sustituyentes flúor. Algunos ejemplos de grupos alcanodiílo, incluyendo los grupos C_sH_{2s} y C_uH_{2u} y, siempre que constituyan cadenas polimetileno, los grupos $(CH_2)_x$, son $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Algunos ejemplos de grupos alcanodiílo sustituidos con flúor, que pueden contener uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o uno o dos sustituyentes flúor son, por ejemplo, $-CHF-$, $-CF_2-$ $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes alquilo, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres o cuatro, o con uno o dos, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo con grupos metilo, y dichos sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes flúor, pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes flúor, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o con uno o dos sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualquier posición en el grupo cicloalquilo y también

pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7), que pueden representar R^{11} o R^{30} son, por ejemplo, ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. Las explicaciones con respecto a grupos cicloalquilo se aplican de forma correspondiente a grupos cicloalquilo divalentes (grupos cicloalcanodiílo), que pueden estar presentes en caso de que los dos grupos R^{30} y R^{40} juntos sean $(CH_2)_x$ o los dos grupos R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$. Además, puede hacerse referencia a la parte cicloalquilo de un grupo cicloalquilo sustituido como un grupo cicloalcanodiílo. Por lo tanto, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales un grupo cicloalcanodiílo está conectado con los grupos adyacentes pueden estar situados en cualquier posición y pueden partir del mismo átomo de carbono del anillo, como en el caso del grupo cicloalcanodiílo que está presente si R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ o los dos grupos R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$, o de átomos de carbono diferentes del anillo.

En los grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición. En el caso a, los sustituyentes divalentes -O-CH_2-O- (metilendioxi) y -O-CF_2-O- (difluorometilendioxi) que pueden estar presentes en grupos fenilo y heterociclos aromáticos, los dos átomos de oxígeno están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo del grupo fenilo o el heterociclo aromático y reemplazan a dos átomos de hidrógeno del sistema parental. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente se puede localizar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4,5, la posición

2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Si un grupo fenilo polisustituido porta sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes en un grupo fenilo opcionalmente sustituido puede ser uno, dos, tres, cuatro o cinco. En una realización de la invención, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, independientemente de cualquier otro grupo fenilo opcionalmente sustituido en un compuesto de fórmula I, porta uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sin sustituir.

Análogamente, en grupos heterocíclicos sustituidos, incluyendo heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar, heterociclos monocíclicos, saturados e insaturados, de 4 miembros a 8 miembros que pueden representar Het^1, y heterociclos monocíclicos, saturados, de 4 miembros a 7 miembros que pueden representar Het^2 y Het^3, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición y pueden estar presentes en átomos de carbono del anillo y/o en cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. La presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes que pueden estar presentes en heterociclos sustituidos en los compuestos de fórmula I depende del tamaño del anillo, el número y el tipo de los heteroátomos en el anillo y el grado de insaturación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes iguales o diferentes en cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I, independientemente del número de sustituyentes en cualquier otro caso de este grupo y el número de sustituyentes en cualquier otro grupo heterocíclico en los compuestos de fórmula I, es uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. Los átomos de nitrógeno del anillo que portan opcionalmente un sustituyente incluyen átomos de nitrógeno del anillo en anillos heterocíclicos saturados distintos de aquellos a través de los cuales está unido dicho anillo, y el átomo de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos de 5 miembros tales como pirrol, imidazol o triazol, que en el presente heterociclo portan un átomo de hidrógeno. En una realización de la invención, los sustituyentes en cualquiera de dichos átomos de nitrógeno del anillo en grupos heterocíclicos se eligen entre los de los sustituyentes especificados en la

definición del grupo respectivo que están unidos mediante un átomo de carbono, por ejemplo entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y R^{33}, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en el caso del heterociclo aromático que puede representar R^{32}, entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7) en el caso del heterociclo aromático que puede representar R^{33}, y son alquilo (C_1-C_6) en el caso del heterociclo aromático que puede representar Ar y alquilo (C_1-C_4) en el caso de Het^1, Het^2 y Het^3. En general, además de portar opcionalmente los sustituyentes indicados en la definición del grupo respectivo, los átomos de nitrógeno adecuados del anillo en grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I, en particular grupos heterocíclicos aromáticos tales como los grupos heterocíclicos que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar, por ejemplo, el átomo de nitrógeno del anillo en un grupo piridinilo, también pueden portar un sustituyente óxido $-O^-$ y estar presentes en forma de un N-óxido.

Los heteroátomos del anillo especificados en las definiciones de grupos heterocíclicos en los compuestos de fórmula I, incluyendo los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar y los heterociclos que representan Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4, pueden estar presentes, generalmente, en cualquier combinación, y situarse en cualquier posición adecuada del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéutico activo, como se ha mencionado anteriormente. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos en el anillo en cualquier anillo heterocíclico no aromático en los compuestos de fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en átomos de N que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente y están unidos a los átomos adyacentes del anillo mediante enlaces sencillos, átomos de O y átomos de S en un heterociclo no aromático no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En un heterociclo aromático, la elección de los heteroátomos en el anillo y sus posiciones está limitada por la precondición de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema

cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Por lo tanto, por ejemplo, en un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, sólo pueden estar presentes átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, y en un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros, sólo puede estar presente un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en átomos de O, átomos de S y átomos de N que porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Un heterociclo insaturado que pueden representar Het^1 puede ser aromático, por ejemplo en el caso de un grupo pirrolilo, imidazolilo o triazolilo que está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo y p puede representar Het^1, o no aromático y comprende uno o dos dobles enlaces dentro del anillo que pueden estar presentes en cualquier posición. En una realización, un heterociclo de 4 miembros que representa Het^1 no puede estar insaturado. Un grupo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo, respectivamente, como se indica en la definición del grupo respectivo. El grupo Het^1 puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros u 8 miembros. Los grupos Het^2 y Het^3 pueden ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

Algunos ejemplos de heterociclos aromáticos, a partir de uno o más de los cuales se eligen los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar y, siempre que pueda aplicarse, el grupo Het^1 en una realización de la invención, son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,3,4]oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, pudiendo estar todos ellos unidos a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo, y pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o más adelante. Algunos ejemplos de restos específicos de heterociclos aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se elige el resto heterocíclico monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros que puede representar R^{32}, R^{33} o Ar y, siempre que pueda aplicarse, el grupo Het^1, en una realización de la invención, son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-il (2-tienilo), tiofen-3-il (3-tienilo), imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-

ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo (2-piridilo), piridin-3-ilo (3-piridilo), piridin-4-ilo (4-piridilo), piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirazin-2-ilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

Algunos ejemplos de heterociclos saturados y heterociclos insaturados no aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se eligen los grupos Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4, independientemente entre sí, en una realización de la invención, siempre que pueda aplicarse con respecto al tamaño del anillo y al grado de saturación, son azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, 4,5-dihidro-1H-imidazol, [1,3]dioxolano, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperazina, [1,3]dioxano, [1,4]dioxano, morfolina, tiomorfolina, azepano, oxepano, tiepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepano y azocano, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. Algunos ejemplos de restos específicos de heterociclos saturados e insaturados no aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se eligen los grupos Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4, independientemente entre sí, en una realización de la invención, siempre que pueda aplicarse con respecto al tamaño del anillo, al grado de saturación y al tipo de átomo a través del cual está unido el resto, son azetidin-1-ilo, oxetan-3-ilo, tietan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-4-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo, oxazolidin-5-ilo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo, tiazolidin-5-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-

ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, [1,3]dioxan-2-ilo, [1,3]dioxan-4-ilo, [1,3]dioxan-5-ilo, [1,4]dioxan-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, [1,3]diazepan-1-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, [1,4]oxazepan-1-ilo y [1,4]tiazepan-1-ilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno en cualquier caso en los compuestos de fórmula I, independientemente de todos los demás casos, es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor.

Un sustituyente oxo, es decir, un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono del sistema parental al que está unido. Por lo tanto, si un grupo CH_2 está sustituido por oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un sustituyente oxo no puede estar presente en un átomo de carbono en un anillo aromático. Además de en átomos de carbono, los sustituyentes oxo también pueden estar presentes en un átomo de azufre del anillo en el grupo Het^1, en particular si el grupo Het^1 está saturado, y en el grupo Het^3, para dar el miembro S(O) del anillo (S=O, es decir, un grupo sulfóxido), si está presente un sustituyente oxo en el átomo de azufre, o el miembro $S(O)_2$ del anillo ($S(=O)_2$, es decir, un grupo sulfona), si están presentes dos sustituyentes oxo en el átomo de azufre. Como ejemplos de heterociclos que pueden representar Het^1 y Het^3 y que portan un sustituyente oxo en un átomo de azufre del anillo, pueden mencionarse 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno, 1-oxo-tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con sustituyentes adicionales tales como sustituyentes alquilo (C_1-C_4) como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y

diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden tener todos, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, en forma enantioméricamente pura y en forma esencialmente enantioméricamente pura, por ejemplo, con una relación molar de los dos enantiómeros de 99: 1 o mayor, y en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo, con una relación molar de los isómeros cis/trans de 99: 1 o mayor, y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede producirse en anillos sustituidos. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I.

Las sales fisiológicamente aceptables, incluyendo sales farmacéuticamente utilizables, de los compuestos de fórmula I en general comprenden un componente de sal no tóxico. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (grupo hidroxicarbonilo, HO-C(O)-) y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o

compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrógeno-carbonato sódico, o amoniaco o compuestos amino orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se realizan de acuerdo con procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Algunos ejemplos de sales de grupos ácidos son, por lo tanto, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio que pueden portar uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Los compuestos de fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que pueden en general prepararse a partir de los compuestos de fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Si los compuestos de fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas (betaínas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de fórmula I, que debido a la baja tolerancia fisiológica no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir, aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C_1-C_4), como también metabolitos activos de compuestos de fórmula I y profármacos de los compuestos de fórmula I, es decir, compuestos que *in vitro* pueden no necesariamente exhibir actividad farmacológica pero que *in vivo* se transforman en compuestos farmacológicamente activos de fórmula I, por ejemplo, compuestos que se transforman por hidrólisis metabólica en un compuesto de fórmula I, como los compuestos en los que un grupo ácido carboxílico está presente en forma esterificada o en forma de una amida.

En una realización de la invención, el grupo A es $C(R^1)$, en otra realización A es N, en una realización de la invención, el grupo D se elige entre la serie que consiste en N, en otra realización entre la serie que consiste en $C(R^2)$, en una realización de la invención, el grupo E se elige entre la serie que consiste en N, en otra realización entre la serie que consiste en $C(R^3)$, en una realización de la invención, el grupo L se elige entre la serie que consiste en N, en otra realización entre la serie que consiste en $C(R^4)$, con la condición de que uno o dos de los grupos A, D, E, L sea N.

En otra realización de la invención, el grupo A es N y los grupos D, E y L son $C(R^2)$, $C(R^3)$ y $C(R^4)$.

En otra realización de la invención, el grupo D es N y los grupos A, E y L son $C(R^1)$, $C(R^3)$ y $C(R^4)$.

En otra realización de la invención, el grupo E es N y los grupos A, D y L son $C(R^1)$, $C(R^2)$ y $C(R^4)$.

En otra realización de la invención, el grupo L es N y los grupos A, D y E son $C(R^1)$, $C(R^2)$ y $C(R^3)$.

En otra realización de la invención, los grupos A y D son N y los grupos E y L son $C(R^3)$ y $C(R^4)$.

En otra realización de la invención, el grupo A y E es N y los grupos D y L son $C(R^2)$ y $C(R^4)$.

En otra realización de la invención, el grupo A y L es N y los grupos D y E son $C(R^2)$ y $C(R^3)$.

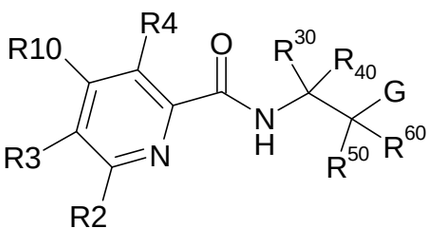
En otra realización de la invención, el grupo D y E es N y los grupos A y L son $C(R^1)$ y $C(R^4)$.

En otra realización de la invención, el grupo D y L es N y los grupos A y E son $C(R^1)$ y $C(R^3)$.

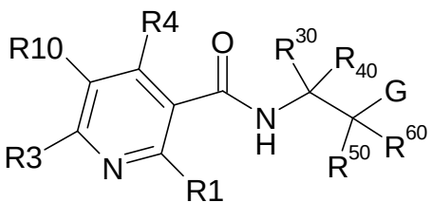
En otra realización de la invención, el grupo E y L es N y los grupos A y D son $C(R^1)$ y $C(R^2)$.

En términos de fórmulas resultantes de fórmula I por incorporación de significados de A, D, E o L, en una realización de la invención, un compuesto de fórmula I es un compuesto de una cualquiera o más de las fórmulas I-1 a I-7, por ejemplo un compuesto de fórmula I-1, o un compuesto de fórmula I-2, o un compuesto de fórmula I-3, o un compuesto de fórmula I-4, o un compuesto de fórmula I-5, o un compuesto de fórmula I-6, o un compuesto de fórmula I-7 en cualquiera de sus

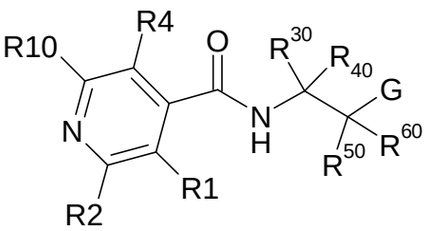
formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de las mismas, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde, en los compuestos de fórmulas I-1 a I-7, los grupos A, D, E, G, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} se definen como en los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.



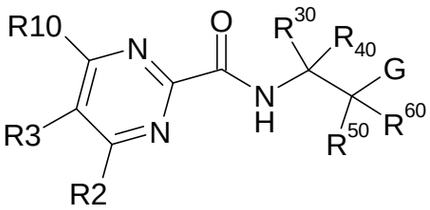
I-1



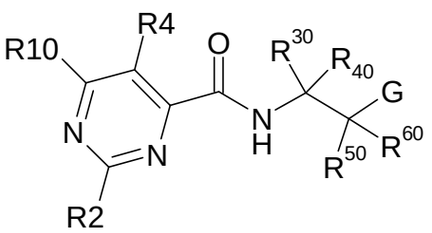
I-2



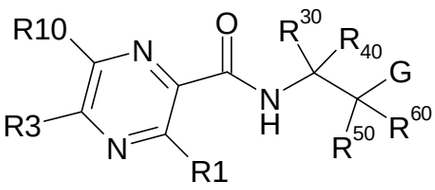
I-3



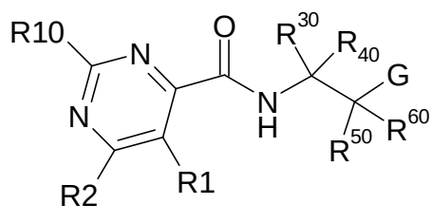
I-4



I-5



I-6



I-7

En una realización de la invención, el grupo G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- y tetrazol-5-ilo, en otra realización entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)- y R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, en otra realización G es R^{71}-O-C(O)-, y en otra realización G es R^{72}-N(R^{73})-C(O)-.

En una realización de la invención, el grupo R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO- y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, y en otra realización R^1 es hidrógeno. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en R^1 es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, el grupo R^2 se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}-, en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, en otra realización R^2 es alquilo (C_1-C_7), en otra realización R^2 es cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}-, y en otra realización R^2 es Ar-C_sH_{2s}-. En una realización, s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización entre la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización entre la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización s es 0, y en otra realización s es 1. En una realización de la invención, R^2 es Ar-C_sH_{2s}- y s es 0, es decir, R^2 es el grupo Ar y, por lo tanto, el grupo D es el grupo N(Ar). En una realización, el grupo alcanodiílo divalente C_sH_{2s} es un grupo lineal. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_7) que representa R^2 es un grupo alquilo (C_3-C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_3-C_6). En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente en R^2 es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente en R^2 se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o de

6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, y en otra realización un grupo Ar que está presente en R^2 es fenilo, estando todos los grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Ar que está presente en R^2 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con un sustituyente, en otra realización está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente en R^2, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, cloro y metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en R^2 es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización es metilo.

Algunos ejemplos de grupos Ar que pueden estar presentes en R^2, y a partir de uno cualquiera o más de los cuales se elige un grupo Ar que está presente en R^2 en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-

fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-terc-butoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2,3-metilendioxi-fenilo, 2,3-difluorometilendioxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 3,4-difluorometilendioxi-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-metanosulfonil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-sulfamoil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

En una realización de la invención, el grupo R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, en otra realización R^3 es hidrógeno, y en otra realización R^3 es alquilo (C_1-C_6). En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6)

que está presente en R^3 es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{10} se elige entre la serie que consiste en R^{11}-O- y R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- y Het^2-C(O)-O-, y en otra realización R^{10} es R^{11}-O-.

En una realización, el grupo Het^2 que puede aparecer en el grupo R^2, R^3, R^4 o R^{10}, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización de 5 miembros, que, además del nitrógeno del anillo a través de cual está unido Het^2, comprende opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional elegido entre la serie nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el grupo Het^2 que puede aparecer en el grupo R^2, R^3, R^4 o R^{10}, no comprende un heteroátomo de anillo adicional además del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^2. En una realización, el grupo Het^2 que puede aparecer en el grupo R^2, R^3, R^4 o R^{10} se selecciona entre la serie pirrolidina, piperidina y morfolina.

En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^2 que puede aparecer en el grupo R^2, R^3, R^4 o R^{10}, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het^2 está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presenes en un grupo Het^2 que puede aparecer en el grupo R^2, R^3, R^4 o R^{10}, se eligen entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son sustituyentes HO-.

En una realización de la invención, el grupo R^{11} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14}, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{14}, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14} y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización R^{11} es hidrógeno, en otra realización R^{11} es R^{14}, y en otra realización R^{11} es Ar. En una realización, un grupo Ar que

representa R^{11} es fenilo que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Ar que representa R^{11} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que representa R^{11}, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que representa R^{11} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6). En una realización, un grupo Het^3 que representa R^{11} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, y en otra realización comprende un átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, donde el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro, en otra realización con uno o dos, sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4).

En una realización de la invención, los grupos R^{12} y R^{13} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{15}, en otra realización entre la serie que consiste en R^{15} y Ar, y en otra realización son grupos R^{15} iguales o diferentes. En una realización, uno de los grupos R^{12} y R^{13} se elige entre la serie que consiste en R^{15} y Ar, y el otro es un grupo R^{15}. En una realización, un grupo Ar que representa R^{12} o R^{13} es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos, en otra realización con uno, sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización es fenilo sin sustituir.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_{10}) que representa el grupo R^{14} es un grupo alquilo (C_1-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo, en otra realización un grupo alquilo (C_4-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_4-C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_5-C_7), en otra realización un grupo alquilo C_6, donde todos estos grupos alquilo son lineales o ramificados tal como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de fórmula I en general, y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R^{14} está sin sustituir, y en otra realización está sustituido con uno, dos, tres o cuatro, en otra realización con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con un sustituyente como se ha indicado.

En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización es un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización comprende un átomo de nitrógeno como heteroátomo del anillo y en el caso de un heterociclo de 5 miembros un heteroátomo adicional en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se elige entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde todos estos grupos Ar están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una

realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14}, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son grupos alquilo (C_1-C_4).

En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^1. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} está saturado, en otra realización está insaturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y oxo, y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como

un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno.

En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-C(O)- en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que está saturado o insaturado y comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-C(O)- en un grupo alquilo que representa R^{14} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^1. En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-C(O)- en un grupo alquilo que representa R^{14} está saturado o comprende un doble enlace dentro del anillo, y en otra realización está saturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-C(O)- en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-C(O)- en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización entre alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización son sustituyentes oxo, y en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4). En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-C(O)- en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno, y en otra realización no está presente ningún sustituyente oxo en dicho un grupo Het^1.

En una realización, un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4

miembros a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, y en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1, Het^3, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1 y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1 y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste

en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7) y Ar, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1 y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre la serie que consiste en HO- y Het^3, en otra realización son sustituyentes HO-, y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno. En una realización, los átomos de halógeno que están presentes como sustituyentes en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en flúor y cloro átomos, y en otra realización son átomos de flúor y, además de estar sustituidos con otro sustituyente, en esta última realización un grupo alquilo que representa R^{14} está, por lo tanto, opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de fórmula I en general.

Algunos ejemplos de grupos que pueden representar R^{14}, y a partir de uno o más de los cuales se elige R^{14} en una realización de la invención, son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-butilo, 2-hidroxi-3-metil-butilo, 2-hidroxi-2,3-dimetil-butilo, 2-hidroxi-3,3-dimetil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-3-metil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-3,3-dimetil-butilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-etilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-butilo, 2-oxo-propilo, 2-oxo-butilo, 3-metil-2-oxo-butilo, 3,3-dimetil-2-oxo-butilo, 2-ciclopropil-2-oxo-etilo.

En caso de que el grupo alquilo opcionalmente sustituido que representa R^{14}, incluyendo los ejemplos de grupos indicados anteriormente que pueden representar R^{14}, contenga un átomo de carbono quiral, el compuesto de fórmula I puede estar presente con respecto a este átomo de carbono en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, es decir, en la configuración R o en la configuración S, o en forma de una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación, por ejemplo en forma de una mezcla de las dos formas estereoisoméricas en una relación molar de 1: 1, como se aplica a todos los átomos de carbono quirales en los compuestos de fórmula I. En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I tiene en un átomo de carbono quiral en R^{14} una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99: 1 o mayor.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_6) que representa el grupo R^{15} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{15} es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, el grupo alquilo que representa R^{15} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{15} se eligen entre la serie que consiste en HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_6) que representa el grupo R^{16} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo etilo, en otra realización un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una

realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{16} es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R^{14} está sin sustituir, en otra realización está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{15} se eligen entre la serie que consiste en HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización son sustituyentes HO-, en otra realización son sustituyentes alquil (C_1-C_4)-O-, y en otra realización son sustituyentes alquil (C_1-C_2)-O-.

En una realización de la invención, el grupo R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3-C_uH_{2u}-, en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, en otra realización entre la serie que consiste en R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, en otra realización R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}-, y en otra realización R^{30} es R^{31}. En una realización, u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización entre la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización entre la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización u es 0, y en otra realización u es 1. En una realización, R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}- y u es 0, es decir, en esta realización R^{30} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el grupo alcanodiílo divalente C_uH_{2u} es un grupo lineal.

En una realización, el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que representa R^{30} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Het^3 que está presente en R^{30} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo saturado de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización un heterociclo saturado de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, y en otra

realización comprende un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het^3 que está presente en R^{30} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} se eligen entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_{10}) que representa R^{31} es un grupo alquilo (C_1-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo, en otra realización un grupo alquilo (C_4-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_5-C_8), donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{31} es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R^{31} está sin sustituir, y en otra realización está sustituido con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con un sustituyente como se ha indicado. En una realización, los sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{31} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y cicloalquilo (C_3-C_7), y en otra realización son

sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_7). En una realización, los átomos de halógeno que están presentes como sustituyentes en un grupo alquilo que representa R^{31} se eligen entre la serie que consiste en flúor y cloro átomos, y en otra realización son átomos de flúor y, además de estar sustituidos con otro sustituyente, en esta última realización un grupo alquilo que representa R^{31} está, por lo tanto, opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de fórmula I en general. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{30} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un heterociclo aromático que representa R^{32} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno. En una realización, R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros como se ha definido, en otra realización R^{32} es un heterociclo monocíclico de 6 miembros como se ha definido, en otra realización R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización R^{32} es fenilo, y en otra realización R^{32} es piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es uno, dos, tres o

cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32}, en particular en un grupo fenilo, se eligen entre la serie la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_2$-NH- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O- y NC-,

en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra

realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O- y R^{33}-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y R^{33}, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_6). En una realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, Het^1 y Ar-C(O)-NH- estén presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32}, no están presentes más de dos de dichos sustituyentes, en otra realización no más de uno de dichos sustituyentes, sin ningún otro sustituyente o junto con cualquier otro sustituyente.

En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_4), en otra realización es un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, y en otra realización es un grupo fenilo, estando todos los grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Ar que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es uno o dos, en otra realización uno, y los sustituyentes opcionales se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre

la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización dicho grupo Ar está sin sustituir.

En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo, en otra realización un heteroátomo adicional en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^1. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} está saturado, en otra realización está insaturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het^1 está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, y en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

Algunos ejemplos de grupos R^{32} a partir de uno o más de los cuales se elige R^{32} en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-

dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-terc-butoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2,3-metilendioxi-fenilo, 2,3-difluorometilendioxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 3,4-difluorometilendioxi-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-metanosulfonil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-sulfamoil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se elige entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un heterociclo aromático que representa R^{33} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno. En

una realización, R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros como se ha definido, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización R^{33} es un heterociclo monocíclico de 6 miembros como se ha definido, en otra realización es un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización R^{33} es fenilo, y en otra realización R^{33} es piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33}, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, se eligen entre la serie la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32}

es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_4), en otra realización es un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{40} es hidrógeno. En caso de que R^{30} y R^{40} sean diferentes y el átomo de carbono que porta R^{30} y R^{40} sea por lo tanto quiral, en una realización de la invención el compuesto de fórmula I tiene en este átomo de carbono una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99: 1 o mayor. En el caso en el que R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}- y u es 0, es decir, R^{30} es fenilo o un heterociclo aromático como se ha definido, R^{40} es hidrógeno y R^{50} es hidrógeno, en una realización de la invención el compuesto de fórmula I tiene en el átomo de carbono que porta R^{30} y R^{40} la configuración S pura, o la configuración S esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de configuración S con respecto a configuración R de 99: 1 o mayor.

En caso de que R^{30} y R^{40} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_x$, los dos grupos R^{30} y R^{40} junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que porta los restos -C(O)-NH y -C(R^{50})(R^{60})-G representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_x$, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_x$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_x$ es un grupo metilo. En una realización, el número entero x se elige entre la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización entre 4 y 5, en otra realización x es 2, y en otra realización x es 4. En una realización de la invención, R^{30} y R^{40} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{30} y R^{40}, por lo tanto, sólo tienen sus otros significados definidos.

En una realización de la invención, el grupo R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y HO-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y HO-, y en otra realización R^{50} es hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{60} es hidrógeno. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} son los dos hidrógeno. En caso de que R^{50} y R^{60} sean diferentes y el átomo de carbono que porta R^{50} y R^{60} sea por lo tanto quiral, en una realización de la invención el compuesto de fórmula I tiene en este átomo de carbono una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99: 1 o mayor.

En caso de que R^{50} y R^{60} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_y$, los dos grupos R^{50} y R^{60} junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que porta los restos -C(R^{30})(R^{40})- y G representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_y$, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_y$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_y$ es un grupo metilo. En una realización, el número entero y se elige entre la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización entre 4 y 5, en otra realización y es 2, y en otra realización y es 4. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{50} y R^{60}, por lo tanto, sólo tienen sus otros significados definidos. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} juntos no pueden ser $(CH_2)_y$ si simultáneamente R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$.

En una realización de la invención, el grupo R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización R^{71} es hidrógeno, en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_6), en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_4), en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_3), y en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_2), donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{71} es uno o dos, en otra realización es uno, en otra realización un grupo alquilo que representa R^{71} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{71} son sustituyentes alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_3)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_4)-C(O)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_3)-C(O)-O-.

En una realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6)–CH_2-$(CH_2)_b$-cicloalquilo (C_3-C_6) y -$(CH_2)_b$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y b es 0, 1 ó 2 y el grupo R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En otra realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), Het^4 y $–CH_2$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y el grupo R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización. el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y $–CH_2$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y el grupo R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 6 miembros, que no contiene heteroátomos adicionales en el anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, 2, 2-dimetil-butano-3-ilo, 2, 2-dimetil-propano-3-ilo, pentan-3-ilo, propano-2ilo, 2-metil-propano-2ilo, butano-1ilo, butano-2ilo, 2-metil-butano-3-ilo, 2-metil-butano-2-ilo, $-CH_2CHF_2$, $-CHCF_3$, CH_2CN, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2$-CH_2OH, $CH(C_2H_5)CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y $–CH_2$-Het^4 y el grupo R^{73} es hidrógeno.

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidina, que está opcionalmente sustituida con HO-.

En otra realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sustituido una o más veces con HO- y el grupo R^{73} es hidrógeno.

En una realización de la invención, los grupos R^{72} y R^{73} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización, uno de los grupos R^{72} y R^{73} es hidrógeno y el otro se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización los dos grupos R^{72} y R^{73} son hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

En otra realización, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

En otra realización, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, insaturado, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

En otra realización, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, se selecciona entre 1, 2-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, furanilo, piridinilo y piriminilo, que está opcionalmente sustituido con metilo.

En una realización de la invención, un grupo Ar en cualquier caso en los compuestos de fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se elige entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización un grupo Ar es fenilo, y en otra realización un grupo Ar es piridinilo, donde el fenilo y todos los heterociclos están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización un grupo Ar está sin sustituir.

En una realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en –CH=CH-CH=CH-, -O-CH_2-CH_2-O-, -N(alquil (C_1-C_3))-CH=CH-, -O-CH_2-O- y -O-CF_2-O- estén presentes en un grupo Ar que sea fenilo, no están presentes más de dos de dichos sustituyentes, en otra realización no más de uno de dichos sustituyentes, sin ningún otro sustituyente u junto con cualquier otro sustituyente.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO-alquilo (C_1-C_6), Het^4, -$(CH_2)_x$-fenilo, alquil (C_1-C_6)-O-, cicloalquil (C_3-C_7)-$(CH_2)_x$-O-, -CF_3, -CO-alquilo (C_1-C_6), -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, -CO-$NR^{12}R^{13}$, CO-Het^2, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$- y NC-;

en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, en otra realización

entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4).

Un objeto de la invención son todos los compuestos de fórmula I, en la que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son objeto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son objeto de la presente invención.

Como ejemplo de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en la que

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)- y R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como

heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} es hidrógeno.

Como otro de dichos ejemplos de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en la que

G es R^{71}-O-C(O)-;

R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}-, donde u es 0;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} es hidrógeno.

Como otro de dichos ejemplos de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en la que

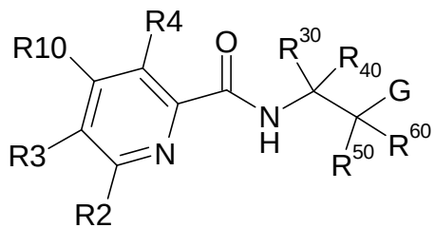
R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno.

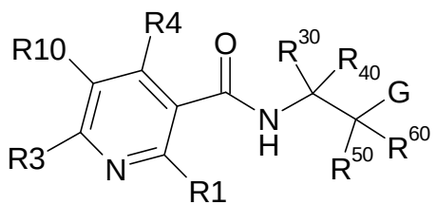
Como otro de dichos ejemplos de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la

invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de fórmula I, en la que

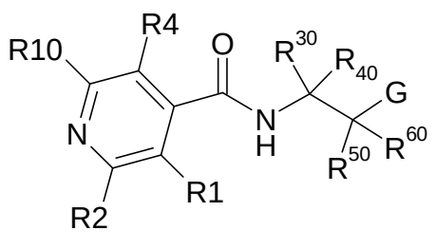
la fórmula I se selecciona entre la serie de subfórmulas I-1 a I-7



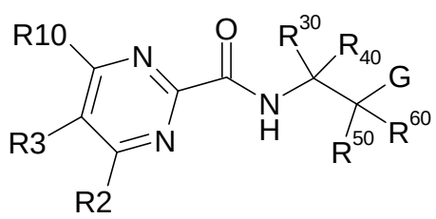
I-1



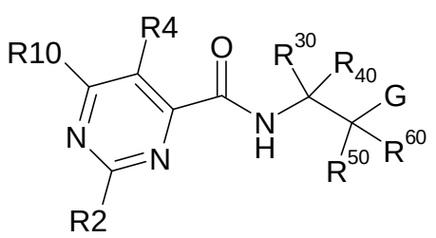
I-2



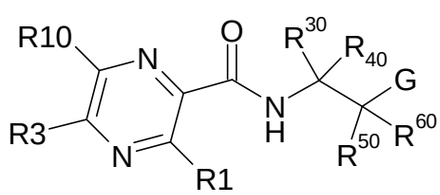
I-3



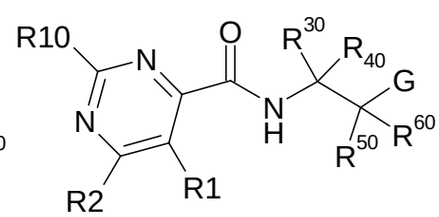
I-4



I-5

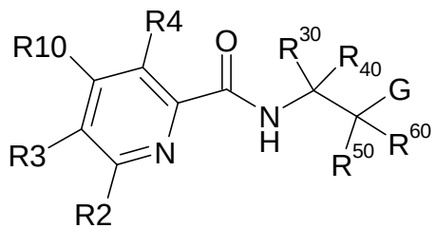


I-6



I-7 .

Como otro de dichos ejemplos de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, compuestos de fórmula I-1



I-1

en la que

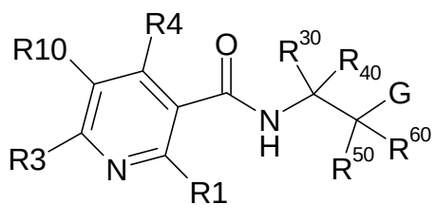
R^2 es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0;

R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{11}-O-, HO-, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-; se prefieren HO- y alquilo (C_1-C_6)

R^4 es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno;

Como otro de dichos ejemplos de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, compuestos de fórmula I-1



I-2

en la que

R1 es hidrógeno;

R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, fenil C_sH_{2s}-(O)$_t$-, Het^4-(O)$_t$-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- y Het^2-C(O)-O- y NC-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y donde t es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R^4 es hidrógeno;

R^{10} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, HO-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, fenil-C_sH_{2s}-(O)$_t$-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y donde t es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

Un objeto de la invención también es un compuesto de fórmula I que se elige entre cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de fórmula I que se describen en la presente memoria, sin tener en cuenta si se describen como el compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de fórmula I que se elige entre

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[4-(pirimidin-2-ilsulfanil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dicloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-

propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-

propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirazin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico

Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-quinolin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-

tolil-propiónico.

Por ejemplo, también es un objeto de la invención un compuesto de fórmula I que se elige entre

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[4-(pirimidin-2-ilsulfanil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dicloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirazin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

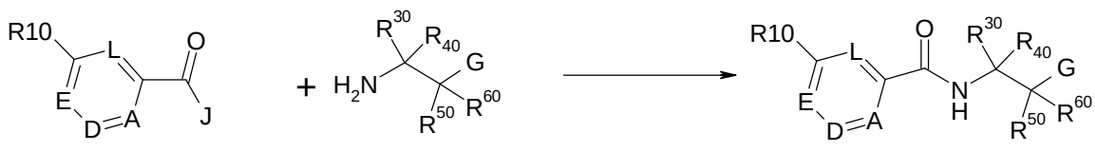
Ácido (S)-3-{[6-(5-acetil-tioiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

o que es uno cualquiera de estos compuestos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquier átomo de carbono en el compuesto respectivo.

Otro objeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I señalados a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de fórmula I se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III con formación de un enlace amida. Se describen varios otros métodos sintéticos para la formación del enlace amida, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti et al., tetrahedron 61 (2005), 10827-10852.

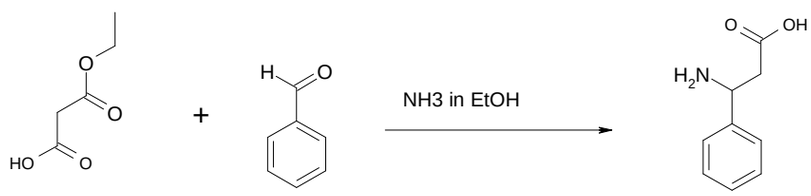
En general, los compuestos descritos en esta patente se sitentizan de acuerdo con el esquema general:



II III I

La formación del enlace amida entre el ácido carboxílico y el ß-amino-ácido puede realizarse mediante el uso de agentes de acoplamiento bien conocidos por un experto en la materia y descritos, por ejemplo, en Tetrahedron (2005), 61(46), 10827-10852. Como alternativas, en lugar de un ácido carboxílico, puede usarse un cloruro de ácido carboxílico, y en lugar del ß-aminoácido libre, puede usarse un éster de ß-aminoácido, especialmente éster metílico o etílico.

Los ß-amino-ácidos usados dentro de este trabajo están disponibles en el mercado o se preparan por métodos descritos, por ejemplo, en JACS 1935, 1279 o por Rhodionow in Chem. Abstr. 1953, 1051. El esquema de Rhodionow se representa a continuación:



Los ß-aminoácidos enantiopuros pueden obtenerse en el mercado o prepararse a partir del material racémico por procedimientos descritos en Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2006, 1941.

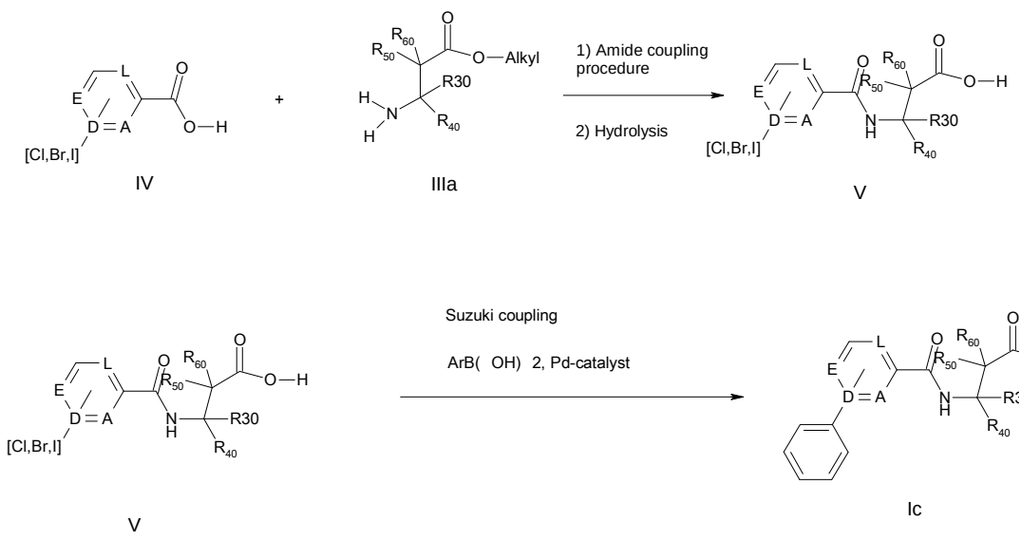
A continuación se describe un procedimiento general para el proceso de acoplamiento usando ácidos carboxíclicos heterocíclicos. Los ácidos carboxílicos usados están disponibles en el mercado.

Procedimiento A

Se pesan 0,25 mmol del ácido carboxílico en un vial de reacción y se añaden 1,25 mmol de N-etil morfolina en 1 ml de DMF, seguido de 0,245 mmol de TOTU en 0,5 ml de DMF. Se deja que la mezcla reaccione durante 30 min a TA. Se añaden 0,275 mmol del aminoácido suspendido en 0,5 ml de DMF, el vial se cierra con una tapa a rosca y se agita durante una noche a TA. Se añaden 0,2 ml de TFA y la solución se filtra a través de filtros de jeringa y se somete directamente a HPLC prep.

Rendimiento de los productos: Entre 5% y 80%

Otro procedimiento general consiste en la síntesis de derivados de aminoácidos con un grupo funcional adecuado para una reacción de Suzuki posterior, como se muestra a continuación.



Las etapas sintéticas se describen con más detalle a continuación:

Etapa 1: Esterificación de ß-aminoácidos

Síntesis de Éster etílico del ácido (S)-3-amino-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Se suspenden 5,0 g (27,3 mmol) de ácido (S)-3-amino-3-(2-fluorofenil)-propiónico en 27 ml de metil-THF y se 16 ml de etanol y la suspensión se calienta a 80ºC
Se añaden 2,45 ml (4,02; 33,8 mmol; 1,24 equiv.) de SOCl2 y la mezcla resultante se agita durante 2,5 h a 80ºC. Se deja que la mezcla reaccione a TA y se agita durante una noche. El disolvente se evapora al vacío y se obtienen 9,2 g de material en bruto, que se lava varias veces con éter diisopropílico para obtener 6,34 g de material puro (Rendimiento: 94%).

De acuerdo con este procedimiento, se han preparado los siguientes derivados:
Éster etílico del ácido (S)-3-amino-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
Éster etílico del ácido (S)-3-amino-3-o-tolil-propiónico
Éster etílico del ácido (S)-3-amino-3-p-tolil-propiónico

Etapa 2: Acoplamiento de productos a partir de 1 con ácidos carboxílicos heterocíclicos sustituidos con átomos de cloro o bromo:
Síntesis de Éster etílico del ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico
Se suspenden 4,87g (21 mmol) de ácido 6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carboxílico y 4,17 g (25,2 mmol, 1,2 equiv.) de CDI e n54 ml de Me-THF y la suspensión se calienta a 50ºC. Después de agitar durante 3,5 h a esta temperatura, la mezcla se enfría a 0ºC en un baño de hielo y se añaden 3,39 ml (24,2, 1,15 equiv.) de trietil-amina. Después de ello, se añaden 6,1 g (23,1 mmol, 1,1 equiv.) de Éster etílico del ácido (S)-3-amino-3-(2-cloro-fenil)-propiónico durante 20 minutos y se deja que la mezcla resultante alcance la TA y se agita durante una noche.
Se añaden 50 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava varias veces con 50 ml de una solución saturada de NaHCO3, seguido de 50 ml de una solución 1 N de HCl. La fase orgánica se evapora al vacío y se obtienen 8,43 g de producto. Rendimiento: 89%.

De acuerdo con este procedimiento, se han preparado los siguientes derivados:
Éster etílico del ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico
Éster etílico del ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Éster etílico del ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Etapa 3: Hidrólisis de productos de la etapa 2:

Síntesis de Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Se disuelven 8,03 g (20,21 mmol) de éster etílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico en 15,2 ml (30,32 mmol, 1,5 equiv.) de solución 2 N de NaOH y la solución se agita a 50ºC durante 9 horas. La mezcla resultante se agita durante una noche a TA.

Se añaden 105 ml de agua y 30 ml de isopropanol y el pH se ajusta a pH = 3,0 con HCl 2 N. El precipitado se separa y se seca al vacío para liberar 3,74 g de producto (Rendimiento: 50%).

De acuerdo con este procedimiento, se han preparado los siguientes derivados:

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Procedimientos para acoplamientos de Suzuki:

Procedimiento General B

Síntesis de Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico (Ejemplo 263)

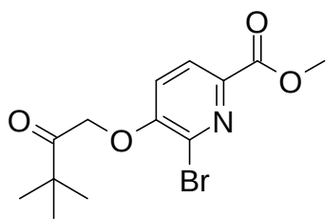
Se disuelven 50 mg (0,12 mmol) de ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico en 3 ml de DMF, se añaden 120 mg (0,16 mmol, 1,35 equiv.) de ácido fenilborónico,10 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) como catalizador y 1 ml de solución 1 N de Na2CO3 y la mezcla resultante se calienta a100ºC durante 6 horas. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite y se somete a cromatografía HPLC preparativa para producir 15 mg (31%) de producto.

Procedimiento General C

Síntesis de Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico (Ejemplo 353)

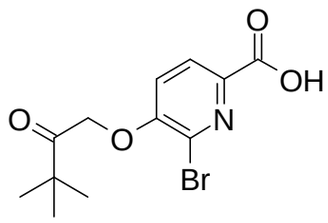
A una solución de 50 mg (0,13 mmol) de ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico en 3 ml de DMF se le añaden: 25 mg (0,21 mmol, 1,5 equiv.) de ácido fenilborónico, 60 mg de Na2CO3 (0,56 mmol, 4,2 equiv.) y 10 mg (0,13 equiv.) de DI-MICRO-CLOROBIS[2-[(DIMETILAMINO)METIL]FENIL-C,N]DIPAL como catalizador. Después de la adición de 1 ml de agua, la mezcla resultante se calienta a 100ºC durante 6 horas, la reacción se filtra a través de un lecho de celite y la solución resultante se somete a cromatografía HPLC preparativa, produciendo 16 mg de producto (Rendimiento: 29 %).

Síntesis de éster metílico de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico



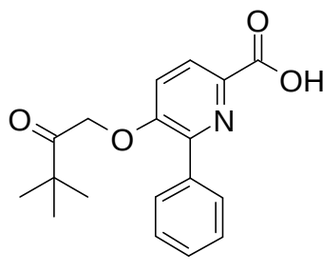
Se añaden 3,85g (21,55mmol) de 1-bromopinacolona al éster metílico de ácido 6-bromo-5-hidroxi-piridin-2-carboxílico (5,0g, 21,55mmol) y carbonato de cesio (21,06g, 64,65 mmol) en 100ml de acetona y la mezcla resultante se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtra, el disolvente se separa a vacío y el producto bruto obtenido (6g, 84% yield) se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico



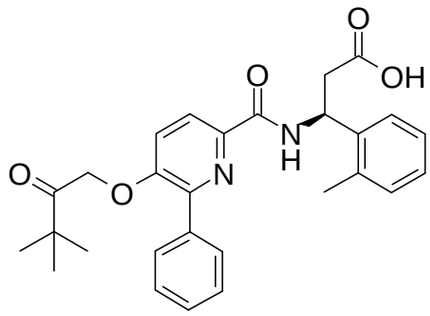
Se disuelven 6g (18,17mmol) de éster metílico de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico en 80ml de MeOH y se añaden 36,34ml de NaOH 1N (2Eq) y la mezcla resultante se agita durante una noche. El disolvente se separa a vacío, el residuo se recoge en una mezcla de 60ml de CH2Cl2 y 40ml de HCl 1N y la fase orgánica se separa y se seca sobre Na2SO4. El disolvente se separa a vacío y el producto bruto obtenido (5,0g, 73% de rendimiento) se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carboxílico



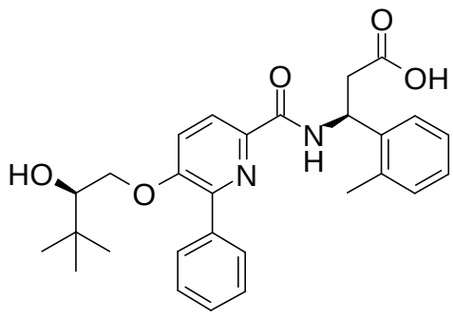
Se calientan 3,4g (10,7mmol) de ácido 6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carboxílico y 1,5g (12,34 mmol) de ácido fenilborónico junto con carbonato de cesio (5,22g, 16,02 mmol) y cloruro de diclorobis(trifenilfosfinapaladio(II) (750mg, 0,1mol%) en 180ml de DMF y 70ml de agua a 100°C durante 24 horas. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se somete a cromatografía HPLC dando 450mg de producto (13%).

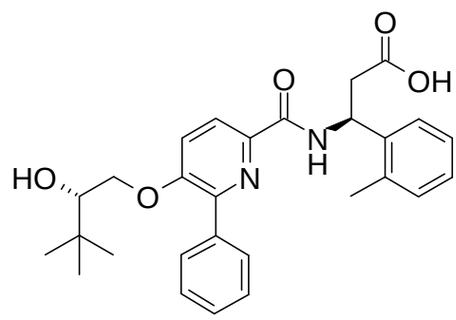
Síntesis de ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico



Se disuelve ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carboxílico (300mg, 0,96mmol) en 5 ml de DMF, trietilamina (194mg, 1,914mmol), TOTU (345mg, 1,053mmol) y se añade ácido (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propiónico y la mezcla resultante se agita durante una noche a T.A. El disolvente se separa a vacío y el residuo se somete a cromatografía HPLC dando 180mg de producto (40%).

Síntesis de ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico y ácido (R)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico





Se disuelve ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (135mg, 0,284mmol) en 5 ml de MeOH y se añaden 12,5mg (0,330mmol) de NaBH4 a 0°C. Se deja que la mezcla alcance la T.A., se sigue agitando durante 4 horas y la reacción se inactiva con agua y HCl 1N (10ml de cada). Después de extraer con acetato de etilo, el disolvente se separa a vacío y el residuo se somete a cromatografía HPLC: Se aislaron los dos diastereómeros indicados anteriormente, la configuración R en el carbono del alcohol quiral se asignó arbitrariamente al diastereómero con el tiempo de retención más corto en la columna de HPLC.

Los grupos A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo J en los compuestos de fórmula II puede ser HO- (hidroxi), es decir, el compuesto de fórmula II puede, por lo tanto, ser un ácido carboxílico, u otro grupo que puede reemplazarse por el grupo NH en el compuesto de fórmula III en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo ariloxi tal como un grupo fenoxi o alquiloxi opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquil (C_1-C_4)-O-, por ejemplo un grupo alquil (C_1-C_3)-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el compuesto de fórmula II puede, por lo tanto, ser un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido o un bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. También pueden emplearse los compuestos de las fórmulas II y III, y obtenerse los compuestos de fórmula I, en forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácidos tal como un hidrohaluro, por ejemplo un hidrocloruro, del compuesto de fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, de un compuesto de fórmula II en la que J es HO-. Asimismo, en todas las demás reacciones de la preparación de los compuestos de fórmula I, incluyendo la preparación de los compuestos de partida, pueden también emplearse los compuestos y/o los productos obtenidos en forma de una sal.

En caso de que se emplee un compuesto de fórmula II en la que J es HO-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- en general se activa in situ mediante un reactivo de acoplamiento amida habitual o se convierte a un derivado de ácido carboxílico reactivo que puede prepararse in situ o aislarse. Por ejemplo, el compuesto de fórmula II en la que J e HO- puede transformarse en un haluro de ácido, tal como el compuesto de fórmula II en la que J es cloro o bromo, por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. En un método favorable para la conversión en el cloruro de ácido, el ácido se trata con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de una amida tal como N,N-dimetilformamida

en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o un éter, a temperaturas de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 60ºC, por ejemplo a la temperatura ambiente. Los reactivos de acoplamiento de amida habituales que pueden emplearse son anhídrido propanofosfónico, N,N'-carbonildiazoles como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de fórmula I de los compuestos de las fórmulas II y III dependen de condiciones particulares del caso específico, por ejemplo el significado del grupo J o el reactivo de acoplamiento empleado, y son familiares para el experto en la materia en vista del conocimiento general de la técnica. Por ejemplo, en caso de que un compuesto de fórmula II en la que J es alquil-O-, tal como metoxi o etoxi, se haga reaccionar con un compuesto de fórmula III, en general la reacción se realizará en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), o una mezcla de disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 40ºC y aproximadamente 140ºC, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 50ºC y aproximadamente 120ºC, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En caso de que un compuesto de fórmula II en la que J es halógeno, tal como cloro o bromo, se haga reaccionar con un compuesto de fórmula III, en general, la reacción se realizará a su vez en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado

o éter tal como los mencionados anteriormente, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes que incluye una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible o no miscible con agua, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10ºC y aproximadamente 100ºC, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 80ºC, por ejemplo aproximadamente a la temperatura ambiente. Favorablemente, la reacción de un compuesto de fórmula II en la que J es halógeno con un compuesto de fórmula III se realiza en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina (EDIA), N-metilmorfolina, N-etilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, carbonato o hidrogenocarbonato, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico.

En caso de que un compuesto de fórmula II en la que J es HO- se haga reaccionar con un compuesto de fórmula III y el grupo ácido carboxílico se active mediante un reactivo de acoplamiento de amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se realizará en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una amida tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10ºC y aproximadamente 40ºC, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 30ºC, por ejemplo a la temperatura ambiente, en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, EDIA, N-metilmorfolina o N-etilmorfolina. En caso de que el compuesto de fórmula III se emplee en forma de una sal de adición de ácidos en la reacción con el compuesto de fórmula II, usualmente se añade una cantidad suficiente de una base para liberar el compuesto libre de fórmula III.

Como se ha indicado anteriormente, durante la formación del enlace amida entre los compuestos de las fórmulas II y III, pueden estar presentes grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas II y III en forma protegida o en forma de un grupo precursor. Dependiendo de las características particulares del caso específico, puede ser necesario o aconsejable, a fin de evitar un curso indeseado de la reacción o reacciones colaterales, bloquear temporalmente cualquier grupo

funcional mediante grupos protectores y eliminarlos posteriormente, o dejar que los grupos funcionales estén presentes en forma de un grupo protector que posteriormente se transforma en el grupo final deseado. Esto se aplica de forma correspondiente a todas las reacciones en el transcurso de la síntesis de los compuestos de fórmula I incluyendo la síntesis de intermedios, compuestos de partida y componentes básicos. Las estrategias sintéticas respectivas se utilizan comúnmente en la técnica. Los detalles de grupos protectores y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T. W. Green, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª ed. (2007), John Wiley & Sons. Algunos ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que pueden estar presentes en forma de éteres bencilo de grupos hidroxi y ésteres bencilo de grupos carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que pueden estar presentes en forma de ésteres terc-butílicos de grupos ácido carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se pueden utilizar para proteger grupos hidroxi y grupos amino en forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloxicarbonilo que pueden estar presentes en forma de derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino que pueden escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones indeseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de fórmula III en el caso en el que G es un grupo ácido carboxílico en el compuesto deseado de fórmula I, también pueden evitarse empleándolos en la reacción con los compuestos de fórmula II en forma de otros ésteres, por ejemplo en forma de ésteres de alquilo, tales como éster metílico o etílico que pueden escindirse por hidrólisis, por ejemplo, por medio de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Como ejemplos de un grupo precursor, pueden mencionarse el grupo ciano (NC-, N≡C-) que puede convertirse en un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo carboxamida en condiciones hidrolíticas o en un grupo aminometilo por reducción, y el grupo nitro que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica o por reducción, por ejemplo, con ditionita sódica. Un ejemplo adicional de un grupo precursor es un grupo oxo, que puede estar presente inicialmente en el transcurso de la síntesis de compuestos de

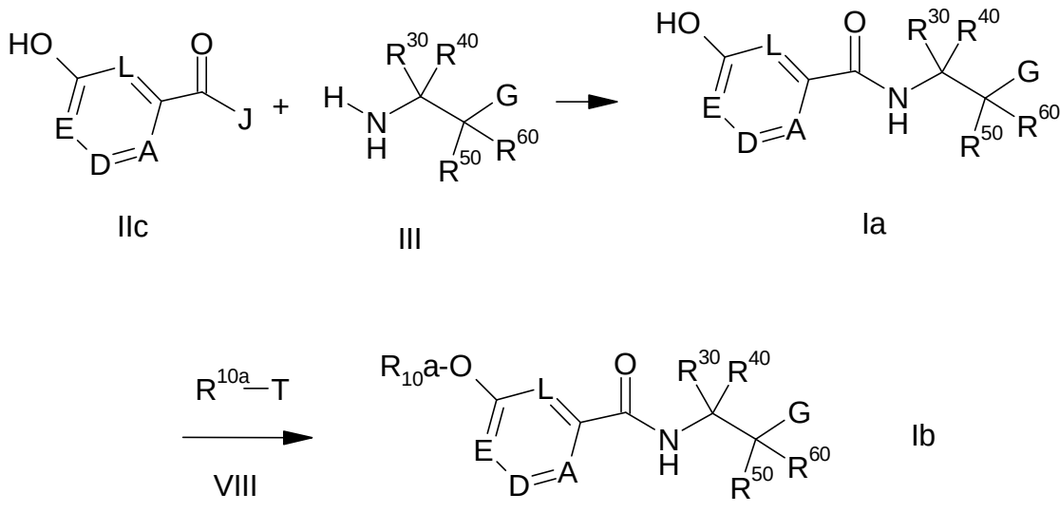
fórmula I que contienen un grupo hidroxi, y que puede reducirse, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de Grignard. Si cualquiera de los grupos protectores o grupos precursores está presente en los compuestos de las fórmulas II y III y el producto directo de la reacción todavía no es el compuesto final deseado, la retirada del grupo protector o la conversión en el compuesto deseado también pueden realizarse, en general, in situ.

Los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos de fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a dichos procedimientos, o están disponibles en el mercado.

Los β-aminoácidos y derivados de fórmula III están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos convencionales bien conocidos, o de forma análoga a dichos métodos, a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, para la preparación de β-aminoácidos y sus alquil ésteres de fórmula III en la que R^{50} y R^{60} son hidrógeno, pueden hacerse reaccionar compuestos de carbonilo de fórmula R^{30}-C(O)-R^{40}, en particular aldehídos de fórmula R^{32}-C(O)-H, con ésteres mono-etílicos del ácido malónico y amoniaco en presencia de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, en un disolvente tal como un alcohol, tal como etanol, como se describe en V. M. Rodionov et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (1952), 696-702 (Chem. Abstr. 47 (1953), abstr. no. 61888), o puede añadirse amoniaco al doble enlace en el producto de condensación del compuesto de carbonilo con ácido malónico o malonato de dietilo y, en el caso del producto de condensación con malonato de dietilo, el producto de reacción puede tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico, como se describe en V. Scudi, J. Am. Chem. Soc. 57 (1935) , 1279; o M. K. Tse et al., Chem. Eur. J. 12 (2006), 1855-1874, y en el producto obtenido, un grupo éster puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico, o un grupo ácido carboxílico puede esterificarse, respectivamente, según se desee y como se ha indicado anteriormente. Los compuestos enantioméricamente puros, tales como los compuestos de fórmula III, por ejemplo, pueden obtenerse a partir de los compuestos racémicos por cristalización de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico, por degradación enzimática o microbiana

estereoselectiva, por ejemplo como se describe en el artículo mencionado por M. K. Tse et al., o en J. Mano et al., Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 70 (2006), 1941-1946. En otra estrategia para la síntesis de estos compuestos, en particular compuestos en los que R^{40}, R^{50} y R^{60} son hidrógeno y R^{30} es R^{32}, el ácido acrílico 3-sustituido respectivo, que puede obtenerse a partir del aldehído correspondiente, se convierte en el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de oxalilo, y el cloruro de ácido puede convertirse con un alcohol en un éster, por ejemplo en el éster terc-butílico usando terc-butanol, y después el grupo amino se introduce por reacción con la sal de litio de una amina ópticamente activa, por ejemplo la sal de litio de (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletil)amina, y en el 3-(N-bencil-N-(1-feniletil)amino)propionato de terc-butilo 3-sustituido obtenido, el grupo bencilo y el grupo feniletilo se retiran por escisión por medio de hidrogenación catalítica (véase S. G. Davies et al., tetrahedron: Asymmetry 2 (1991), 183-186); S. G. Davies et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1129-1139).

La introducción de los restos estructurales de los compuestos de fórmula en el transcurso de la síntesis también puede realizarse en otro orden distinto al indicado anteriormente. Por ejemplo, en el caso de compuestos de fórmula I en la que R^{10} es otro grupo distinto de hidroxi, en lugar de preparar un compuesto de fórmula II que contiene el grupo R^{10} y hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula III, también puede hacerse reaccionar un compuesto de fórmula IIc, que comprende específicamente un grupo hidroxi en lugar del grupo R^{10}, con un compuesto de fórmula III, y el compuesto obtenido de fórmula Ia puede modificarse después en el grupo hidroxi por reacción con un compuesto de fórmula VIII para dar un compuesto de fórmula I en la que R^{10} es distinto de hidroxi, es decir, un compuesto de fórmula Ib. Al final, como en los compuestos de fórmula I cuando se preparan como se ha indicado anteriormente, cualquier grupo protector que se encuentre en los compuestos de fórmula Ib aún puede desprotegerse y/o el grupo precursor convertirse en los grupos finales.



IIc III Ia

Ib

Los grupos A, D, E, L, G, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y IIc se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo J en los compuestos de fórmula IIc se define como en los compuestos de fórmula II. El grupo R^{10a} en los compuestos de fórmula Ib se define como en los compuestos de las fórmulas IIb y VIII. Las explicaciones dadas anteriormente sobre la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III y la reacción de los compuestos de las fórmulas IIa y VIII se aplican de forma correspondiente a la reacción de los compuestos de las fórmulas IIc y III y la reacción de los compuestos Ia y VIII, respectivamente.

Para obtener otros compuestos de fórmula I, pueden realizarse diversas transformaciones de grupos funcionales en condiciones convencionales en compuestos de fórmula I o intermedios o compuestos de partida de la síntesis de los compuestos de fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxi, incluyendo un grupo hidroxi que representa R^{10} en un compuesto de fórmula I, puede eterificarse, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo por alquilación con un compuesto halógeno, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu referidas anteriormente. Un grupo hidroxi puede esterificarse para dar un éster del ácido carboxílico o un éster del ácido sulfónico,

o convertirse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Los átomos de halógeno también pueden introducirse por medio de agentes de halogenación adecuados que reemplazan un átomo de hidrógeno en el compuesto de partida, por ejemplo por medio de bromo elemental, cloruro de sulfurilo o bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano, que introduce un sustituyente bromo, cloro y flúor, respectivamente, por ejemplo en la posición 4 de un compuesto de fórmula IIb. Un átomo de halógeno puede reemplazarse generalmente por una diversidad de grupos en reacciones de sustitución que también pueden ser reacciones catalizadas con metales de transición. Un grupo nitro se puede reducir a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro del ácido o anhídrido o un cloruro del ácido sulfónico. Un grupo éster carboxílico se puede hidrolizar en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha indicado anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona $S(O)_2$. Un grupo ácido carboxílico, grupo éster del ácido carboxílico y un grupo cetona pueden reducirse para dar un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico o un compuesto de Grignard para dar un alcohol. Los grupos hidroxi primarios y secundarios también pueden oxidarse para dar los grupos oxo. Todas las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de fórmula I se conocen per se y pueden realizarse de una manera familiar para un experto en la materia, de acuerdo con, o de forma análoga a, los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, Methods of Organic Chemistry, Thieme; o Organic Reactions, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2, ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que se encuentran en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, II, IIc, III, IIIa, IV, V y VIII, en las que los grupos A, D, E, L, G, J, T, R^2, R^{10}, R^{10a}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} son como se han definido anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realización y definiciones de números y grupos que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de fórmula I se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son objeto de la invención tanto en forma de los compuestos libres como en forma de sus sales, y si se describe una sal específica, también en forma de esta sal específica.

Los compuestos de fórmula I inhiben la proteasa catepsina A como puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son, por lo tanto, compuestos farmacéuticos activos valiosos. Los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca incluyendo insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca diabética e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, incluyendo disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, remodelación miocárdica incluyendo remodelación miocárdica después de un infarto o después de cirugía cardiaca, enfermedades cardiacas valvulares, hipertrofia vascular, remodelación vascular incluyendo rigidez vascular, hipertensión incluyendo hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP), reestenosis, trombosis y trastornos de permeabilidad vascular, lesiones de

isquemia y/o reperfusión incluyendo lesiones de isquemia y/o reperfusión del corazón y lesión de isquemia y/o reperfusión de la retina, inflamación y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal e insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal después de isquemia/reperfusión, enfermedades pulmonares tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infecciones del tracto respiratorio y carcinoma de pulmón, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas incluyendo nefropatía diabética y cardiomiopatía diabética, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal incluyendo fibrosis renal tubulointersticial, afecciones fibrosantes de la piel incluyendo formación de queloides, colagenosis y esclerodermia, y fibrosis hepática, enfermedades hepáticas tales como cirrosis hepática, dolor, tal como dolor neuropático, dolor diabético y dolor inflamatorio, degeneración macular, enfermedades neurodegenerativas o trastornos psiquiátricos, o para cardioprotección, incluyendo cardioprotección después de un infarto de miocardio y después de cirugía cardiaca, o para renoprotección, por ejemplo. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que en función de sus antecedentes son susceptibles a un infarto de miocardio, mediante tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuirse su grado y secuelas, o en pacientes que son susceptibles a ataques de asma, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo se puede prevenir o reducir la gravedad de dichos ataques. El tratamiento de enfermedades puede realizarse tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de fórmula I puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los

compuestos de fórmula I con G seleccionado entre R^{72}-N(R^{73})-C(O)- y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables también pueden usarse como profármacos.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables pueden usarse en animales, en particular en mamíferos, específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, como también lo son composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de fórmula I y/o su sal y/o su solvato fisiológicamente aceptable como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no perjudiciales y, opcionalmente, uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos. Otro objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardiaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, el uso de los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardiaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, así como su uso para la preparación de un medicamento para la inhibición de la catepsina A. Otro objeto de la invención también son métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis

cardiaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I y/o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo a un ser humano o un animal que lo necesita. Los compuestos de fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración entérica, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intra-articular o intraocular.

Los compuestos de fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden utilizar también combinados con otros compuestos farmacéuticos activos, donde en dicha combinación, el uso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para administración separada, simultánea o secuencial. Son ejemplos de dichos otros compuestos farmacéuticos activos diuréticos, acuaréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de renina, beta bloqueantes, digoxina, antagonistas de aldosterona, donadores de NO, nitratos, hidralazinas, ionótropos, antagonistas del receptor de vasopresina, activadores solubles de guanilato ciclasa, estatinas, activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-alfa (PPAR-α), activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-gamma (PPAR-γ), rosiglitazona, pioglitazona, metformina, sulfonilureas, agonistas del péptido 1 semejante a glucagón (GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), insulinas, anti-arrítmicos, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), inhibidores del factor II/factor IIa, inhibidores del factor IX/factor IXa, inhibidores del factor X/factor Xa, inhibidores del factor XIII/factor XIIIa, heparinas, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, antagonistas del receptor P2Y12, clopidogrel, cumarinas, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la RAF quinasa e inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Un objeto de la presente invención es también dicho uso

combinado de cualquiera de uno o más de los compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos farmacéuticos activos mencionados.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, y una cantidad de ingrediente activo de fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato que en general oscila de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,5 mg, en particular de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1 g, más particularmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,5 g, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 0,3 mg, por dosis unitaria. Dependiendo de la clase de la composición farmacéutica y otras características del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede realizarse en un modo conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables se mezclan junto con uno o más vehículos sólidos o líquidos y/o excipientes, si se desea también combinados con uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos, por ejemplo aquellos anteriormente mencionados, y se llevan a una forma farmacéutica adecuada para dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos que también se pueden considerar diluyentes o agentes de carga y excipientes, se pueden utilizar sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Algunos ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como

etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o glicerol, polioles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón tal como almidón de maíz, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo solución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones que incluyen soluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión pueden emplearse formas farmacéuticas tales como soluciones, por ejemplo soluciones acuosas. Para uso tópico pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, soluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

Como es usual, la dosificación de los compuestos de fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de fórmula I administrado, su potencia y duración de acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos farmacéuticos activos además de un compuesto de fórmula I. Normalmente, en el caso de la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg y por día, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg y por día, por ejemplo

de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg y por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar, por ejemplo, en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede realizarse de forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de fórmula I también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos in vitro de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de la catepsina A. Los compuestos de fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios, por ejemplo para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
EDIA	N-etil-diisopropilamina
FA	ácido fórmico
MOH	metanol
NEM	N-etil-morfolina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TOTU	tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Cuando los compuestos de los ejemplos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en parte, en forma de sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético, dependiendo de detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos ejemplificados y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido. Análogamente hay otros componentes ácidos de los compuestos de ejemplo obtenidos en forma de una sal de adición de ácidos en general no especificada en el nombre y la fórmula.

Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización por MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique algo diferente, los espectros de ^{1}H RMN se registraron a 500 MHz en DMSO-D_6 como el disolvente a 298 K. En la caracterización de RMN, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doblete de dobletes, t: triplete, c: cuadruplete, m: multiplete) de los picos que se determinaron a partir de los espectros representados gráficamente. En la caracterización MS, se indica en general el número másico (m/z) del pico del ión molecular [M], por ejemplo $[M^+]$, o de un ión relacionado tal como el ión [M+1], por ejemplo $[(M+1)^+]$, es decir, el ión molecular protonado $[(M+H)^+]$ o el ión [M-1], por ejemplo $[(M-1)^-]$, es decir, el ión molecular desprotonado $[(M-H)^-]$, que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electronebulización (ES). Las particularidades de los métodos de LC/MS usadas son las siguientes.

Método LC1

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 2,5 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC2

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97% de A + 3% de B a 40% de A +60% de B en 3,5 min, luego a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, luego a 97% de A + 3% de B en 0,2 min, luego 97% de A + 3% de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES^-

Método LC3

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 98% de A + 2% de B durante 1,0 min, luego a 5% de A + 95% de B a 4,0% de B en 5 min, luego 95% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC4

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; 40ºC; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,1%; gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 40 % de A + 60 % de B en 3,5 min, luego a 2 % de A + 98 % de B en 0,5 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,2 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES^-

Método LC5

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 40ºC; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 3,3 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,55 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,15 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC6

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 50ºC; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% de A + 5% de B durante 0,2 min, luego a 5% de A + 95% de B en 2,2 min,

luego 5% de A + 95% de B durante 1,1 min, luego a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, luego 95% de A + 5% de B durante 0,9 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC7

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 40ºC; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% de A + 5% de B durante 0,2 min, luego a 5% de A + 95% de B en 2,2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 0,8 min, luego a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, luego 95% de A + 5% de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC8

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 40ºC; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% de A + 5% de B durante 0,3 min, luego a 5% de A + 95% de B en 3,2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC9

Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2,0 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 98 % de A + 2 % de B durante 0,2 min, luego a 2 % de A + 98 % de B en 2,2 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 0,8 min, luego a 98 % de A + 2 % de B en 0,1 min, luego 98 % de A + 2 % de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC10

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; 45ºC; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,1%; gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 40 % de A + 60 % de B en 3,5 min, luego a 2 % de A + 98 % de B en 0,5 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,2 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC11

Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; 55ºC; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 95

% de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 1,1 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,6 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,1 min, luego 95 % de A + 5 % de B durante 0,2 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC11_2

Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; 55ºC; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + AF al 0,035%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 1,1 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,6 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,1 min, luego 95 % de A + 5 % de B durante 0,2 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC11_3

Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; 55ºC; eluyente A: agua + FA al 0,05%; eluyente B: ACN + AF al 0,035%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 1,1 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,6 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,2 min, luego 95 % de A + 5 % de B durante 0,1 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC11_X

Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; 55ºC; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,035%; gradiente: de 98 % de A + 2 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 2,0 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,6 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,1 min, luego 95 % de A + 5 % de B durante 0,3 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC_X

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,7 ml/min; 40ºC; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 95 % de A + 5 % de B en 0,2 min, luego a 5 % de A + 95 % de B en 2,2 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,8 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,1 min, luego 95 % de A + 5 % de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC12

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05 %; eluyente B: MOH + TFA al 0,05%; gradiente: 98% de A + 2% de B durante 1,0 min, luego a 5% de A + 95% de B a 4,0% de B en 5 min, luego 95% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC13

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 2 % de A + 98 % de B en 18,0 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,5 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC14

Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm; 2,5 µm, flujo: 1,3 ml/min; eluyente A H_2O+AF al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97% de A + 3% de B a 2% de A + 98% de B en 18 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1 min, luego a 97% de A + 3% de B en 0,5 min, luego a 97:3 durante 0,5 min.

Análogamente a como se ha descrito en los ejemplos de síntesis, se prepararon los compuestos de ejemplo de fórmula I indicados en la Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de fórmula I

Ej. Nº	Nombre del compuesto	m/z (1)	Rt (min)	Método LC/MS	Actividad (2) [µM]
1	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	391,19	1,27	LC11	0,1231
2	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	445,1	1,33	LC11	0,547
3	Ácido (S)-3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	349.09	1,06	LC11	0,274
4	Ácido (S)-3-{[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	439,17	1,19	LC11	0,353
5	Ácido (S)-3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	285.14	1,13	LC11	3,98
6	Ácido (S)-3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	285.16	0,97	LC11	
7	Ácido (S)-3-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	363.04	1,14	LC11	>10,0
8	Ácido (S)-3-[(piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	285.16	0,99	LC11	10,4
9	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	315,18	1,04	LC11	7,25
10	Ácido (S)-3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	299.17	1,18	LC11	1,24
11	Ácido (S)-3-[(4,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	313,2	0,92	LC11	>10,0

12	Ácido (S)-3-[(6-metilamino-pirazin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	315.17	1,08	LC11	7,32
13	Ácido (S)-3-[(2,6-bis-dimetilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	372.24	3,25	LC2	10,1
14	Ácido (S)-3-[(4-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	299.17	1,18	LC11	4,35
15	Ácido (S)-3-[(5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	361.32	3,85	LC2	2,16
16	Ácido (S)-3-[(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	346.15	1,2	LC11	1,05
17	Ácido (S)-3-[([1,6]naftiridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	336.16	1,09	LC11	3,09
18	Ácido (S)-3-[(4-etil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	313,2	1,22	LC11	3,06
19	Ácido (S)-3-[(2-acetilamino-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	342.17	1,03	LC11	>10,0
20	Ácido (S)-3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	368.22	1,04	LC11	
21	Ácido (S)-3-[(2-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	315.17	1,12	LC11	
22	Ácido (S)-3-{[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	384,2	1,17	LC11	

23	Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	393.05	1,21	LC11	0,564
24	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	315.17	1,11	LC11	
25	Ácido (S)-3-[(6-morfolin-4-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	370,19	1,17	LC11	
26	Ácido (S)-3-[(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	354.22	0,97	LC11	
27	Ácido (S)-3-[(1-etil-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	381.23	1,15	LC11	
28	Ácido (S)-3-[(6-ciclopropil-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	393.21	1,2	LC11	
29	Ácido (S)-3-[(2-morfolin-4-il-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	370.21	1,03	LC11	
30	Ácido (S)-3-[(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	344.27	1,15	LC11	4,21
31	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	315.17	1,19	LC11	4,77
32	Ácido (S)-3-{[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	385,18	1,14	LC11	
33	Ácido (S)-3-[(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	301.26	1,1	LC11	3,42

34	Ácido (S)-3-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	325.16	1	LC11	5,07
35	Ácido (S)-3-{[4-(pirimidin-2-ilsulfanil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.13	1,19	LC11	0,844
36	Ácido (S)-3-[(2-metil-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	299.18	0,94	LC11	
37	Ácido (S)-3-[(6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	361,2	1,14	LC11_2	0,1302
38	Ácido (S)-3-[(3-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	361.17	1,19	LC11	
39	Ácido (S)-3-[(4-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	361.19	1,28	LC11	1,08
40	Ácido (S)-3-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	361.18	1,28	LC11	0,45
41	Ácido (S)-3-[(5-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	354.2	1,01	LC11	
42	Ácido (S)-3-[(5-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	298.26	1,1	LC11	
43	Ácido (S)-3-{[6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391,19	1,14	LC11_2	2,27
44	Ácido (S)-3-{[6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391,23	1,14	LC11_2	1,192

45	Ácido (S)-3-{[6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391,18	1,26	LC11	3,09
46	Ácido (S)-3-[(6-fenoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	377,16	1,23	LC11	9,94
47	Ácido (S)-3-[(4-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	301.14	0,97	LC11	
48	Ácido (S)-3-[(6-fluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	301.28	1,15	LC11	1,67
49	Ácido (S)-3-[(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	354.21	0,95	LC11	
50	Ácido (S)-3-[(4-morfolin-4-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	370,2	0,93	LC11	7,73
51	Ácido (S)-3-[(4,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	313.19	1,2	LC11	1,81
52	Ácido (S)-3-[(2-amino-6-isobutil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	357.03	1,18	LC11	3,68
53	Ácido (S)-3-[(3,6-difluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	319.24	1,12	LC11	2,83
54	Ácido (S)-3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	368.22	1,3	LC11	8,93
55	Ácido (S)-3-[(2,6-dimetil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	314.19	1,11	LC11	5,26

56	Ácido (S)-3-[(6-imidazol-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	351.16	0,95	LC11	11,1
57	Ácido (S)-3-{[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391,23	1,17	LC11	11,46
58	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-[2,4']bipiridinil-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	392.24	0,91	LC11_2	>30,0
59	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-[2,3']bipiridinil-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	392.33	0,96	LC11_2	>30,0
60	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	429.41	4,36	LC2	
61	Ácido (S)-3-{[5-(2,4-dicloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	429,17	1,14	LC11_2	5,14
62	Ácido (S)-3-{[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	377.23	1,06	LC11_2	
63	Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(5-p-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	375.39	4,09	LC2	
64	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	429.41	4,4	LC2	
65	Ácido (S)-3-{[5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391.41	3,91	LC2	
66	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	429.34	4,21	LC2	4,29

67	Ácido (S)-3-{[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391.41	3,83	LC2	4,97
68	Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(5-m-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	375.39	4,1	LC2	
69	Ácido (S)-3-{[5-(2-fluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	379.38	3,92	LC2	1,4
70	Ácido (S)-3-{[5-(3-ciano-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386.38	3,78	LC2	
71	Ácido (S)-3-{[5-(4-ciano-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386.26	1,03	LC11_2	
72	Ácido (S)-3-{[5-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421.44	3,59	LC2	
73	Ácido (S)-3-{[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.21	1,07	LC11_2	3,25
74	Ácido (S)-3-{[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.19	1,08	LC11_2	
75	Ácido (S)-3-{[5-(2,6-difluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395,17	1,07	LC11_2	
76	Ácido (S)-3-[(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405.34	3,78	LC2	8,04
77	Ácido (S)-3-{[5-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389.39	4,29	LC2	
78	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-	451,31	1,03	LC11_2	

	amino}-propiónico				
79	Ácido (S)-3-{[5-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395,17	1,07	LC11_2	5,01
80	Ácido (S)-3-{[5-(2-ciano-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386.23	1,02	LC11_2	
81	Ácido (S)-3-{[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	380.26	0,98	LC11_2	
82	Ácido (S)-3-{[5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	393.37	4,13	LC2	3,08
83	Ácido (S)-3-[(5-pirimidin-5-il-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	363.22	0,88	LC11_2	
84	Ácido (S)-3-{[5-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	432.42	3,34	LC2	
85	Ácido (S)-3-{[5-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.4	3,96	LC2	7,83
86	Ácido (S)-3-{[5-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459.37	4,42	LC2	
87	Ácido (S)-3-{[5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	441.45	3,78	LC2	
88	Ácido (S)-3-{[5-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	407,26	1,07	LC11_2	8,51

89	Ácido (S)-3-{[5-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	406.32	0,99	LC11_2	
90	Ácido (S)-3-[(2'-morfolin-4-il-[3,4']bipiridinil-5-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	447.34	0,88	LC11_2	
91	Ácido (S)-3-[(5'-fluoro-[3,3']bipiridinil-5-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380.22	0,97	LC11_2	
92	Ácido (S)-3-{[2-(4-metoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391,2	1,16	LC11	
93	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[2-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-propiónico	429,19	1,27	LC11	
94	Ácido (S)-3-{[2-(3-metoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391,23	1,18	LC11	
95	Ácido (S)-3-{[2-(2-metoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	391.22	1,13	LC11	
96	Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(2-m-tolil-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	375,23	1,22	LC11	
97	Ácido (S)-3-{[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	379,2	1,17	LC11	2,71
98	Ácido (S)-3-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421.23	1,13	LC11	
99	Ácido (S)-3-{[2-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.18	1,24	LC11	

100	Ácido (S)-3-{[2-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397,2	1,23	LC11	
101	Ácido (S)-3-[(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405.21	1,16	LC11	
102	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-propiónico	451.26	1,16	LC11	
103	Ácido (S)-3-[([2,3']bipiridinil-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	362.19	0,98	LC11	
104	Ácido (S)-3-{[2-(2,5-dicloro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	429,16	1,24	LC11	
105	Ácido (S)-3-{[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	380,2	1,11	LC11	
106	Ácido (S)-3-[(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	376.21	0,94	LC11	
107	Ácido (S)-3-{[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.21	1,16	LC11	
108	Ácido (S)-3-{[2-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	441.27	1,16	LC11	
109	Ácido (S)-3-{[2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.21	1,18	LC11	
110	Ácido (S)-3-{[2-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-	431.27	1,25	LC11	

	propiónico				
111	Ácido (S)-3-{[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	413,23	1,11	LC11_2	
112	Ácido (S)-3-{[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.33	4,09	LC2	0,826
113	Ácido (S)-3-{[5-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	417.45	4,66	LC2	
114	Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dicloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	429.21	1,13	LC11_2	0,95
115	Ácido (S)-3-[([3,4']bipiridinil-5-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	362.21	0,8	LC11_2	
116	Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389.39	4,24	LC2	1,01
117	Ácido (S)-3-{[5-(2,4-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389.39	4,29	LC2	5,27
118	Ácido (S)-3-[(2'-metil-[3,4']bipiridinil-5-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	376.26	0,79	LC11_2	
119	Ácido (S)-3-{[5-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425.24	1,11	LC11_2	
120	Ácido (S)-3-({5-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-3-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	443.3	1	LC11_2	
121	Ácido (S)-3-{[5-(3-cloro-4-dimetilcarbamoil-fenil)-piridin-3-	466.27	0,99	LC11_2	

	carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico				
122	Ácido (S)-3-[(2-bifenil-3-il-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	437,27	1,29	LC11	
123	Ácido (S)-3-{[2-(2,3-dicloro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	429.12	1,23	LC11	3,7
124	Ácido (S)-3-{[2-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389,23	1,24	LC11	
125	Ácido (S)-3-{[2-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.18	1,19	LC11	
126	Ácido (S)-3-{[2-(2-ciano-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386,18	1,14	LC11	
127	Ácido (S)-3-{[2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	393,2	1,2	LC11	
128	Ácido (S)-3-{[2-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459,22	1,25	LC11	
129	Ácido (S)-3-{[2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425,17	1,21	LC11	
130	Ácido (S)-3-[(2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	447.27	1	LC11	
131	Ácido (S)-3-[(5'-fluoro-[2,3']bipiridinil-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,18	1,12	LC11	
132	Ácido (S)-3-({2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piridin-4-carbonil}-	419.25	1,13	LC11	

	amino)-3-o-tolil-propiónico				
133	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	429,18	1,19	LC11_2	5,76
134	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	413.14	1,19	LC11_2	3,62
135	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	379.17	1,15	LC11_2	1,18
136	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.13	1,19	LC11_2	4,85
137	Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	375,21	1,18	LC11_2	1,24
138	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	429,19	1,2	LC11_2	6,83
139	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	429,19	1,16	LC11_2	1,09
140	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.18	1,18	LC11_2	1,57
141	Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	375,21	1,18	LC11_2	0,1608
142	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.14	1,16	LC11_2	0,05
143	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	379.16	1,15	LC11_2	0,0733

144	Ácido (S)-3-{[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	417.29	1,26	LC11_2	
145	Ácido (S)-3-{[6-(3-ciano-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386.21	1,11	LC11_2	7,46
146	Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386,17	1,11	LC11_2	2,16
147	Ácido (S)-3-[(6-bifenil-3-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	437,26	1,24	LC11_2	3,16
148	Ácido (S)-3-{[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421,22	1,1	LC11_2	
149	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.16	1,16	LC11_2	4,4
150	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.15	1,16	LC11_2	1,02
151	Ácido (S)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.18	1,16	LC11_2	1,18
152	Ácido (S)-3-[(6-benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,19	1,12	LC11_2	1,55
153	Ácido (S)-3-{[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389,23	1,21	LC11_2	1,19
154	Ácido (S)-3-o-tolil-3-{[6-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	451.24	1,12	LC11_2	
155	Ácido (S)-3-[([2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-	362,17	0,93	LC11_2	

	propiónico				
156	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.18	1,16	LC11_2	0,272
157	Ácido (S)-3-{[6-(2-ciano-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	386,14	1,1	LC11_2	2,46
158	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	397.15	1,27	LC11	0,126
159	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	380.15	1,18	LC11	14,4
160	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	393,16	1,29	LC11	0,472
161	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389,19	1,31	LC11	0,0294
162	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	389,17	1,32	LC11	1,43
163	Ácido (S)-3-[(2'-metil-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	376,17	0,96	LC11	
164	Ácido (S)-3-[(6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	363,15	1,09	LC11	
165	Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	393,16	1,29	LC11	0,0944
166	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-	409.16	1,27	LC11	

	o-tolil-propiónico				
167	Ácido (S)-3-{[6-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459.18	1,32	LC11	0,963
168	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425,13	1,31	LC11	0,425
169	Ácido (S)-3-{[6-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	441,19	1,23	LC11	
170	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.16	1,28	LC11	0,815
171	Ácido (S)-3-{[6-(3-ciclopropilmetoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	431.22	1,33	LC11	6,98
172	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	393,17	1,29	LC11	3,21
173	Ácido (S)-3-{[6-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	406,21	1,2	LC11	
174	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-4-dimetilcarbamoil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	464,31	1,18	LC11	1,59
175	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-	427,13	1,34	LC11	2,36

	amino}-3-o-tolil-propiónico				
176	Ácido (S)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	419.2	1,2	LC11	3,32
177	Ácido (S)-3-{[2-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	406.25	1,12	LC11	
178	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.1	1,12	LC11_2	0,0683
179	Ácido (S)-3-{[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.23	4,51	LC2	
180	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	393,16	1,3	LC11	0,289
181	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	459.28	1,19	LC11_2	5
182	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	389.28	1,14	LC11_2	0,232
183	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	459,21	1,2	LC11_2	1,009
184	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	443,23	1,19	LC11_2	>10,0
185	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	409.23	1,15	LC11_2	1,289

186	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	425,25	1,18	LC11_2	3,56
187	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	419.32	1,13	LC11_2	4,85
188	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	403.31	1,17	LC11_2	4,45
189	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	457.35	1,2	LC11_2	>10,0
190	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	403.33	1,14	LC11_2	0,0813
191	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	419.34	1,14	LC11_2	4,57
192	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	457.33	1,15	LC11_2	0,1457
193	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	425,17	1,18	LC11_2	2,74
194	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	407.29	1,15	LC11_2	0,725
195	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	441	1,2	LC11_2	8,83
196	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	419.33	1,11	LC11_2	0,1191

197	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	404.68	1,17	LC11_2	1,71
198	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	423.24	1,14	LC11_2	0,159
199	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	407.28	1,12	LC11_2	0,228
200	Ácido (S)-3-{[6-(4-terc-butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	445.39	1,25	LC11_2	>10,0
201	Ácido (S)-3-{[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	415.81	1,12	LC11_2	>10,0
202	Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	416.24	1,11	LC11_2	>10,0
203	Ácido (S)-3-{[6-(3-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	433.31	1,1	LC11_2	8,35
204	Ácido (S)-3-[(6-bifenil-3-il-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	465.32	1,22	LC11_2	1,402
205	Ácido (S)-3-{[6-(4-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	431.43	1,1	LC11_2	>10,0
206	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	425,26	1,14	LC11_2	0,1556
207	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	425,28	1,16	LC11_2	2,65
208	Ácido (S)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-	425.31	1,16	LC11_2	7,42

	amino}-3-p-tolil-propiónico				
209	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	457.27	1,18	LC11_2	0,0696
210	Ácido (S)-3-{[6-(5-acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	437,3	1,1	LC11_2	7,52
211	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	493.24	1,19	LC11_2	0,421
212	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,27	1,13	LC11_2	0,1497
213	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	497,2	1,17	LC11_2	0,887
214	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	497,21	1,19	LC11_2	7,02
215	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	390,2	0,88	LC11_2	9,66
216	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	390.25	0,93	LC11_2	>10,0
217	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	425.32	1,13	LC11_2	0,0902
218	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-	425.31	1,13	LC11_2	0,0998

	amino}-3-p-tolil-propiónico				
219	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	457.25	1,18	LC11_2	0,91
220	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	408.28	1,07	LC11_2	0,143
221	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	421.35	1,15	LC11_2	0,239
222	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	417.34	1,17	LC11_2	0,037
223	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	423.27	1,18	LC11_2	1,294
224	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	417.36	1,18	LC11_2	3,39
225	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	421.33	1,18	LC11_2	3,26
226	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	391.29	1	LC11_2	>10,0
227	Ácido (S)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	408.28	1,09	LC11_2	7,63
228	Ácido (S)-3-{[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	462,31	1,06	LC11_2	3,96

229	Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	422.29	1,07	LC11_2	0,609
230	Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	423.27	1,15	LC11_2	0,1113
231	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	439.27	1,12	LC11_2	0,305
232	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	455,26	1,16	LC11_2	2,33
233	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	455.25	1,15	LC11_2	2,24
234	Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	439.28	1,12	LC11_2	0,51
235	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	451,3	1,1	LC11_2	>10,0
236	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	477.27	1,18	LC11_2	3,57
237	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	395.25	1,11	LC11_2	3,54
238	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	395.26	1,02	LC11_2	>10,0
239	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	439.28	1,12	LC11_2	1,16

240	Ácido (S)-3-{[6-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	477.37	1,22	LC11_2	>10,0
241	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	477.27	1,19	LC11_2	>10,0
242	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	423,29	1,15	LC11_2	0,278
243	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	439.27	1,19	LC11_2	0,2027
244	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	423,29	1,15	LC11_2	0,0901
245	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	443.24	1,17	LC11_2	0,44
246	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	443.22	1,2	LC11_2	4,48
247	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	440,27	1,09	LC11_2	8,43
248	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	439.25	1,21	LC11_2	>10,0
249	Ácido (S)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-p-tolil-propiónico	473.29	1,08	LC11_2	8,71
250	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-	423.32	1,02	LC11_2	>10,0

	carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico				
251	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	444.31	1,16	LC11_2	8,94
252	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	455,26	1,18	LC11_2	>10,0
253	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	461,3	1,17	LC11_2	4,06
254	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	395.25	1,11	LC11_2	0,1818
255	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	463.18	1,18	LC11_2	0,879
256	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447.21	1,17	LC11_2	>10,0
257	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	413.21	1,12	LC11_2	1,263
258	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	429,24	1,17	LC11_2	5,27
259	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	425,27	1,11	LC11_2	5,01
260	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	409,27	1,15	LC11_2	5,18

261	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	463.27	1,18	LC11_2	>10,0
262	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	407,26	1,12	LC11_2	0,0819
263	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	425,27	1,11	LC11_2	5,06
264	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	463.25	1,12	LC11_2	0,179
265	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	429.23	1,16	LC11_2	1,719
266	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	413,23	1,13	LC11_2	1,26
267	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	445.3	1,18	LC11_2	>10,0
268	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	425,25	1,08	LC11_2	0,102
269	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	409.26	1,15	LC11_2	1,015
270	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	429.23	1,11	LC11_2	0,9178
271	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	413,23	1,1	LC11_2	0,0418

272	Ácido (S)-3-{[6-(4-terc-butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	451,34	1,23	LC11_2	>10,0
273	Ácido (S)-3-{[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	420.25	1,09	LC11_2	9,57
274	Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	420.23	1,09	LC11_2	>10,0
275	Ácido (S)-3-{[6-(3-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	437,25	1,08	LC11_2	8,54
276	Ácido (S)-3-[(6-bifenil-3-il-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	471.33	1,21	LC11_2	2,16
277	Ácido (S)-3-{[6-(4-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	437,27	1,07	LC11_2	>10,0
278	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431.24	1,12	LC11_2	0,1201
279	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431.21	1,15	LC11_2	3,85
280	Ácido (S)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,23	1,14	LC11_2	3,12
281	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	463.16	1,15	LC11_2	0,114

282	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	396.21	0,84	LC11_2	>10,0
283	Ácido (S)-3-{[6-(5-ciano-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	426,15	1,1	LC11_2	5,4
284	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	396,22	0,88	LC11_2	>10,0
285	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,25	1,11	LC11_2	0,234
286	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	431,23	1,11	LC11_2	0,171
287	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	414.25	1,04	LC11_2	0,645
288	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427,27	1,13	LC11_2	0,394
289	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	423,29	1,14	LC11_2	0,0528
290	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427.26	1,16	LC11_2	3,81

291	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	423,29	1,15	LC11_2	4,02
292	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427.25	1,16	LC11_2	4,13
293	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	397,2	0,96	LC11_2	>10,0
294	Ácido (S)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	414.22	1,06	LC11_2	>10,0
295	Ácido (S)-3-{[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	464.38	1,02	LC11_2	4,51
296	Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	426.26	1,04	LC11_2	0,756
297	Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427.25	1,13	LC11_2	0,475
298	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.26	1,1	LC11_2	0,389
299	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	459.24	1,14	LC11_2	1,83
300	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-	459,25	1,13	LC11_2	4,11

	amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico				
301	Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.26	1,1	LC11_2	0,0737
302	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	448,3	1,12	LC11_2	>10,0
303	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	455.29	1,08	LC11_2	>10,0
304	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	481.23	1,16	LC11_2	3,99
305	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	399,23	1,09	LC11_2	>10,0
306	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	399,22	0,99	LC11_2	>10,0
307	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.26	1,1	LC11_2	2,92
308	Ácido (S)-3-{[6-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	481.44	1,2	LC11_2	>10,0

309	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	481,25	1,17	LC11_2	>10,0
310	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	427.26	1,13	LC11_2	0,262
311	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.25	1,16	LC11_2	0,2019
312	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,19	1,14	LC11_2	0,481
313	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447.21	1,18	LC11_2	3,55
314	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	444,23	1,06	LC11_2	>10,0
315	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.25	1,19	LC11_2	>10,0
316	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	477.31	1,06	LC11_2	>10,0
317	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-	427,27	0,99	LC11_2	>10,0

	amino}-propiónico				
318	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	448,3	1,13	LC11_2	>10,0
319	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	459,22	1,16	LC11_2	>10,0
320	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,22	1,14	LC11_2	0,0484
321	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(3-metoxi-2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	481.33	0,91	LC11_2	>10,0
322	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	399.21	1,11	LC11_2	0,0813
323	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.18	1,14	LC11_2	2,31
324	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	447,2	1,12	LC11_2	1,266
325	Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	438,23	1,08	LC11_2	3,58

326	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-({6-[3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	467.29	1	LC11_2	8,46
327	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	453,32	1,07	LC11_2	7,32
328	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	443.24	1,14	LC11_2	0,1192
329	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	479,11	1,21	LC11_3	3,74
330	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	411,12	1,14	LC11_3	0,0751
331	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	479,05	1,21	LC11_3	0,589
332	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,07	1,2	LC11_3	5,24
333	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	429.12	1,16	LC11_3	0,909
334	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	445.09	1,2	LC11_3	1,81
335	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	441,13	1,14	LC11_3	2,25

336	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	425,14	1,18	LC11_3	3,13
337	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	479,11	1,21	LC11_3	9,5
338	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	425,14	1,15	LC11_3	>10,0
339	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	441,13	1,14	LC11_3	2,78
340	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	445.09	1,19	LC11_3	1,51
341	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	429,22	1,13	LC11_2	9,86
342	Ácido (S)-3-{[6-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459.27	1,18	LC11_2	>10,0
343	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-metoxi-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	479,22	1,18	LC11_2	>10,0
344	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	411,23	1,12	LC11_2	3,49
345	Ácido (S)-3-{[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463.16	1,17	LC11_2	>10,0
346	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-	429,2	1,13	LC11_2	8,26

	carbonil]-amino}-propiónico				
347	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459,08	1,19	LC11_2	0,981
348	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459,01	1,19	LC11_2	0,161
349	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	443.03	1,19	LC11_2	1,458
350	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409,08	1,14	LC11_2	0,267
351	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425,04	1,18	LC11_2	0,501
352	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405.12	1,17	LC11_2	0,586
353	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459,08	1,19	LC11_2	>10,0
354	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425.05	1,18	LC11_2	0,53
355	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421.13	1,1	LC11_2	0,0833
356	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405.09	1,16	LC11_2	0,152

357	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425.06	1,13	LC11_2	0,223
358	Ácido (S)-3-{[6-(4-terc-butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	447,19	1,25	LC11_2	>10,0
359	Ácido (S)-3-{[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	416,1	1,11	LC11_2	4,49
360	Ácido (S)-3-{[6-(3-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	433,13	1,1	LC11_2	2,42
361	Ácido (S)-3-{[6-(4-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	433.12	1,09	LC11_2	9,24
362	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	427.08	1,16	LC11_2	1,43
363	Ácido (S)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	427,11	1,16	LC11_2	0,258
364	Ácido (S)-3-{[6-(5-acetil-tiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	439,09	1,1	LC11_2	9,25
365	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	392,13	0,87	LC11_2	5,45
366	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	427,09	1,13	LC11_2	0,121
367	Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	459,01	1,18	LC11_2	0,385
368	Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-	410.24	4	LC2	0,1873

	carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico				
369	Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	419,14	1,16	LC11_2	0,1318
370	Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	423,11	1,18	LC11_2	1,585
371	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	419.16	1,17	LC11_2	0,457
372	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	393,11	0,98	LC11_2	8,88
373	Ácido (S)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	410,1	1,08	LC11_2	1,6
374	Ácido (S)-3-{[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	460,12	1,04	LC11_2	2,48
375	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	439,13	1,12	LC11_2	0,216
376	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395,11	1,11	LC11_2	6,1
377	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.13	1,01	LC11_2	>10,0
378	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	439,1	1,21	LC11_2	7,49
379	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-	421.13	1	LC11_2	>10,0

	carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico				
380	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	444,15	1,15	LC11_2	5,33
381	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	477,16	0,93	LC11_2	>10,0
382	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	439,13	1,16	LC11_2	0,497
383	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	443.06	1,14	LC11_2	1,635
384	Ácido (S)-3-({6-[3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	463,15	1,02	LC11_2	2,39
385	Ácido (S)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	449,17	1,08	LC11_2	1,15
386	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	445,17	1,17	LC11_2	10,4
387	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-metoxi-5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	441.24	1,11	LC11_2	9,43
388	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-p-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	425.24	1,15	LC11_2	7,12
389	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	479.21	1,18	LC11_2	>10,0

390	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	425,25	1,13	LC11_2	0,702
391	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-metoxi-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	441.24	1,12	LC11_2	10,6
392	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	445,2	1,16	LC11_2	10,3
393	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	461,25	1,18	LC11_2	>10,0
394	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-metoxi-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	441.25	1,1	LC11_2	3,76
395	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-m-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	425.24	1,15	LC11_2	6,57
396	Ácido (S)-3-{[5-(4-terc-butil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	467,31	1,24	LC11_2	>10,0
397	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	436,23	1,09	LC11_2	>10,0
398	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(4-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	436,23	1,09	LC11_2	>10,0
399	Ácido (S)-3-{[5-(3-acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,25	1,08	LC11_2	>10,0
400	Ácido (S)-3-[(5-bifenil-3-il-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	487.27	1,21	LC11_2	>10,0
401	Ácido (S)-3-{[5-(4-acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-	453,25	1,08	LC11_2	>10,0

	3-(2-cloro-fenil)-propiónico				
402	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3,5-difluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	447,2	1,15	LC11_2	>10,0
403	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	447,2	1,14	LC11_2	>10,0
404	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(4-fluoro-2-metil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	443.26	1,14	LC11_2	7,14
405	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	391.28	1,12	LC11_2	3,9
406	Ácido (S)-3-{[5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	443.22	1,17	LC11_2	10
407	Ácido (S)-3-{[5-(4-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.24	1,13	LC11_2	4,39
408	Ácido (S)-3-{[5-(4-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425.22	1,17	LC11_2	5,73
409	Ácido (S)-3-{[6-metoxi-5-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421,3	1,11	LC11_2	9,04
410	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-p-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405.26	1,15	LC11_2	5,38
411	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405,27	1,13	LC11_2	1,186

412	Ácido (S)-3-{[6-metoxi-5-(3-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421,27	1,12	LC11_2	8,36
413	Ácido (S)-3-{[5-(3-cloro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	425,21	1,16	LC11_2	6,24
414	Ácido (S)-3-{[5-(3-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409,22	1,13	LC11_2	8,07
415	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	441.33	1,18	LC11_2	>10,0
416	Ácido (S)-3-{[6-metoxi-5-(2-metoxi-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	421.31	1,1	LC11_2	3,42
417	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-5-m-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	405.28	1,15	LC11_2	4,86
418	Ácido (S)-3-{[5-(2-fluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	409.23	1,11	LC11_2	1,083
419	Ácido (S)-3-{[5-(4-terc-butil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	447.38	1,24	LC11_2	>10,0
420	Ácido (S)-3-{[5-(3-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	416.25	1,09	LC11_2	>10,0
421	Ácido (S)-3-{[5-(4-ciano-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	416.29	1,09	LC11_2	10,4
422	Ácido (S)-3-{[5-(3-acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	433.28	1,08	LC11_2	>10,0
423	Ácido (S)-3-[(5-bifenil-3-il-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-	467.34	1,21	LC11_2	>10,0

	3-o-tolil-propiónico				
424	Ácido (S)-3-{[5-(4-acetil-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	433.28	1,08	LC11_2	>10,0
425	Ácido (S)-3-{[5-(3,4-difluoro-fenil)-6-metoxi-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	427.25	1,15	LC11_2	8,84
426	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	429.12	1,16	LC11_3	1,54
427	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	461,14	1,21	LC11_3	7,11
428	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	441.14	1,11	LC11_3	0,1161
429	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	425,14	1,18	LC11_3	0,335
430	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	445.09	1,14	LC11_3	0,147
431	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	429.11	1,13	LC11_3	0,132
432	Ácido (S)-3-{[6-(4-terc-butil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	467.18	1,26	LC11_3	>10,0
433	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	436,12	1,12	LC11_3	8,26
434	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	436,12	1,12	LC11_3	>10,0

435	Ácido (S)-3-{[6-(3-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,13	1,11	LC11_3	4,2
436	Ácido (S)-3-[(6-bifenil-3-il-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	487.16	1,24	LC11_3	2,97
437	Ácido (S)-3-{[6-(4-acetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	453,13	1,1	LC11_3	>10,0
438	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	447,19	1,13	LC11_2	0,0491
439	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	447.11	1,18	LC11_3	2,39
440	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	447.11	1,17	LC11_3	1,96
441	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	479,05	1,18	LC11_3	0,2352
442	Ácido (S)-3-{[6-(5-acetil-tioiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,09	1,11	LC11_3	>10,0
443	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	412,12	0,86	LC11_3	8,04
444	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	412,12	0,91	LC11_3	10,1
445	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-	447.11	1,14	LC11_3	0,1505

	piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico				
446	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	447,1	1,14	LC11_3	0,0571
447	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,1106
448	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	439,15	1,17	LC11_3	0,1393
449	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,13	1,2	LC11_3	2,016
450	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	439,15	1,18	LC11_3	1,6
451	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,13	1,19	LC11_3	3,79
452	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	413.11	0,99	LC11_3	>10,0
453	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6'-fluoro-3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	430,11	1,09	LC11_3	6,49
454	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-dimetilcarbamoil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	482,3	1,04	LC11_2	2,5

455	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	442.13	1,07	LC11_3	0,185
456	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,1193
457	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	459,13	1,13	LC11_3	0,1072
458	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	475,1	1,17	LC11_3	0,415
459	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	475,1	1,16	LC11_3	1,147
460	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	459,12	1,12	LC11_3	0,1073
461	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,5-dimetoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	471.14	1,11	LC11_3	8,31
462	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	497,2	1,18	LC11_2	0,597
463	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(5-metil-furan-2-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	415.15	1,11	LC11_2	>10,0
464	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-	459,1	1,14	LC11_2	0,0993

	carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico				
465	Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	416,1	1,1	LC11_2	6,8
466	Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	427,09	1,13	LC11_2	0,0463
467	Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	423,09	1,14	LC11_2	0,1768
468	Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	422,12	1,06	LC11_2	0,347
469	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	440,1	1,08	LC11_2	5,63
470	Ácido (S)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	410,06	1,06	LC11_2	0,1182
471	Ácido (S)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	473,13	1,07	LC11_2	4,23
472	Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	395.04	1,13	LC11_2	0,096
473	Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	434,13	1,1	LC11_2	0,288
474	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	459,12	1,13	LC11_3	0,58

475	Ácido (S)-3-{[6-(5-terc-butil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	497,2	1,23	LC11_3	>10,0
476	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,3695
477	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,19	LC11_3	0,11
478	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,13	1,16	LC11_3	0,192
479	Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,08	1,17	LC11_3	0,262
480	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,07	1,21	LC11_3	4,37
481	Ácido (S)-3-[(2'-cloro-3-metoxi-5'-metil-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	460,1	1,09	LC11_3	8,77
482	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	430,2	1,03	LC11_2	0,1153
483	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,22	LC11_3	9,49
484	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	493.14	1,09	LC11_3	6,69

485	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirazin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	413	1,07	LC11_3	0,1588
486	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	443,16	1,02	LC11_3	4,95
487	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-6-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	464,15	1,17	LC11_3	>10,0
488	Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	475.09	1,19	LC11_3	>10,0
489	Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,08	1,17	LC11_3	0,1314
490	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-2'-morfolin-4-il-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico	497.17	0,92	LC11_3	9,08
491	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	415,12	1,14	LC11_3	0,199
492	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,17	LC11_3	1,053
493	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	463,07	1,15	LC11_3	0,05065
494	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	454,11	1,11	LC11_3	11,4

495	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-({6-[3-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	483.14	1,04	LC11_3	3,89
496	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-5-metoxi-piridin-2-carbonil}-amino)-propiónico	469,16	1,1	LC11_3	2,86
497	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	459,1	1,17	LC11_3	0,0678
498	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(3,6-dicloro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	413.24	1,13	LC11_2	8,55
499	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(4-cloro-3-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	409.23	1,11	LC11_2	>10,0
500	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(2-cloro-6-metil-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	395.22	1,12	LC11_2	>10,0
501	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	381.18	1,13	LC11_2	0,463
502	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-cloro-6-hidroxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	397.18	1,01	LC11_2	>10,0
503	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	381.18	1,09	LC11_2	>10,0
504	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-cloro-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	381.45	1,09	LC11_2	>10,0
505	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	411.2	1,14	LC11_2	>10,0

506	Ácido (S)-3-[(3,6-dicloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	353.11	1,03	LC11_2	8,48
507	Ácido (S)-3-[(2-cloro-6-metil-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	331,17	1,02	LC11_2	>10,0
508	Ácido (S)-3-[(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	349.18	1,07	LC11_2	>10,0
509	Ácido (S)-3-[(2,6-dicloro-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	353.12	1,08	LC11_2	>10,0
510	Ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	319.16	1,05	LC11_2	0,2049
511	Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-hidroxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	333.14	0,88	LC11_2	>10,0
512	Ácido (S)-3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	317.16	0,99	LC11_2	>10,0
513	Ácido (S)-3-[(5-cloro-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	319,17	0,98	LC11_2	>10,0
514	Ácido (S)-3-[(6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	320.03	3,67	LC2	1,21
515	Ácido (S)-3-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	350,16	0,97	LC11_2	0,0871
516	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[5-cloro-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	438.29	1,04	LC11_2	>10,0
517	Ácido (S)-3-[(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-	347.15	1,05	LC11_2	>10,0

	propiónico				
518	Ácido (S)-3-[(2,5-dicloro-piridin-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	351.11	1,01	LC11_2	>10,0
519	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-propiónico	412,19	1,07	LC11_2	0,563
520	Ácido (S)-3-[(4-cloro-3-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	347.16	1,01	LC11_2	>10,0
521	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(pirazin-2-carbonil)-amino]-propiónico	304.19	1,05	LC11_2	12,8
522	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	305.07	0,98	LC11_2	
523	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	305.08	1,12	LC11_2	
524	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	305.08	0,97	LC11_2	10,2
525	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metil-pirazin-2-carbonil)-amino]-propiónico	318,17	1,09	LC11_2	
526	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-metil-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	319.09	0,94	LC11_2	
527	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	319,1	1,16	LC11_2	4,96

528	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4-metil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	319,1	1,16	LC11_2	5,81
529	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4-hidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	321.06	0,97	LC11_2	5,12
530	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-fluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	321.14	1,09	LC11_2	5,27
531	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-fluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	323.06	1,15	LC11_2	7,65
532	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4-etil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	331.22	1,21	LC11_2	10,2
533	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4,6-dimetil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	331.22	1,2	LC11_2	6,29
534	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4,6-dimetil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	333.11	0,92	LC11_2	
535	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metilamino-pirazin-2-carbonil)-amino]-propiónico	335.08	1,07	LC11_2	
536	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-metoxi-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	335.08	1,11	LC11_2	5,08
537	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	335.08	1,1	LC11_2	
538	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	335.08	1,18	LC11_2	

539	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	335.09	1,03	LC11_2	>10,0
540	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	339.02	1,18	LC11_2	1,6
541	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,6-difluoro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	339,14	1,12	LC11_2	
542	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	345.06	1,0	LC11_2	10,8
543	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[([1,8]naftiridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	356.07	1,09	LC11_2	
544	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[([1,6]naftiridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	356.07	1,08	LC11_2	11,1
545	Ácido 3-[(2-acetilamino-piridin-4-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	362.08	1,02	LC11_2	
546	Ácido 3-[(2-amino-6-isopropil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	363.12	1,15	LC11_2	
547	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	365,29	1,75	LC X	0,345
548	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-carbonil)-amino]-propiónico	366.07	1,24	LC X	

549	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propiónico	366.08	1,19	LC X	
550	Ácido 3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	369.03	1,19	LC X	1,08
551	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-imidazol-1-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	371.08	0,96	LC X	
552	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,6-dicloro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	371,1	1,18	LC X	
553	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	374.11	0,96	LC X	11,1
554	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	374.11	0,95	LC X	
555	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-pirrolidin-1-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	374.13	1,01	LC11_2	>10,0
556	Ácido (S)-3-{[5-cloro-6-(2-hidroxi-etilamino)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	376,22	0,92	LC11_2	>10,0
557	Ácido 3-[(2-amino-6-isobutil-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	377.12	1,19	LC11_2	14
558	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-fenil-butírico	379.33	1,8	LC X	

559	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	379.33	1,81	LC X	4,38
560	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	379.33	1,81	LC X	12,9
561	Ácido (R)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	379.34	1,79	LC X	5,33
562	Ácido 3-[(6-bromo-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	381.04	1,2	LC11_2	2,1
563	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	381.1	1,27	LC11_2	3,09
564	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	381.1	1,18	LC11_2	
565	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico	381.1	1,27	LC11_2	4,07
566	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-fenil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	381,11	1,18	LC11_2	11,7
567	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	381.27	1,77	LC X	2,18
568	Ácido 3-[(5-bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	382.97	1,13	LC11_2	
569	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	383.29	1,77	LC11_X	0,429

570	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	383,3	1,76	LC11_X	0,195
571	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	383,3	1,77	LC11_X	0,514
572	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4'-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	388,15	1,03	LC11_2	>10,0
573	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	388,16	1,29	LC11_2	
574	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-morfolin-4-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	390.12	1,16	LC11_2	
575	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(4-morfolin-4-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	390.12	0,93	LC11_2	
576	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(2-morfolin-4-il-piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	390,13	1,03	LC11_2	
577	Ácido (S)-3-[(6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	390,2	1,26	LC11_	0,414
578	Ácido (S)-3-[(3-metoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	392.08	0,91	LC11_	7,54

579	Ácido 3-[(2,6-bis-dimetilamino-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	392,14	1,01	LC11_2	
580	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	393.19	1,95	LC 11_X	15,6
581	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-fenil-butírico	395,17	1,94	LC 11_X	5,76
582	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	395.18	1,96	LC 11_X	0,16
583	Ácido (R)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	395.29	1,81	LC 11_X	>30,0
584	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	395.31	1,74	LC X	0,54
585	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-fenoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico	397.08	1,21	LC 11	8,67
586	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	399,13	1,92	LC 11_X	0,339
587	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	399,15	1,92	LC 11_X	7,35
588	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	399,23	4,49	LC 11_X	0,107
589	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	399.26	1,8	LC X	4,89

590	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	399.26	1,83	LC 11_X	0,339
591	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	399.27	1,83	LC 11_X	0,322
592	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(1-etil-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonil)-amino]-propiónico	401,13	1,14	LC 11_2	
593	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-4-carbonil]-amino}-propiónico	404,14	1,17	LC 11_2	
594	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-carbonil]-amino}-propiónico	405,1	1,14	LC 11_2	
595	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	409,3	1,27	LC 11_2	1,42
596	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	411,1	1,27	LC 11_2	5,77
597	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	411,1	1,27	LC 11_2	1,45
598	Ácido 3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-(2-cloro-fenil)-propiónico	411.18	1,2	LC 11_2	1,46
599	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	411.29	1,77	LC 11_X	2,83
600	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-ciclopropil-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carbonil)-	413.14	1,19	LC 11_2	

	amino]-propiónico				
601	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[4-(pirimidin-2-ilsulfanil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	415.05	1,18	LC 11_2	3,85
602	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	415,09	1,94	LC 11_X	0,0623
603	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	415,12	1,98	LC 11_2	0,0803
604	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	415,25	1,83	LC_X	0,345
605	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	433,24	1,9	LC 11_X	2,28
606	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	433.25	1,87	LC 11_X	3,93
607	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	433.31	1,83	LC_X	0,88
608	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	433.31	1,87	LC_X	6,27
609	Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	433.32	1,85	LC_X	0,902
610	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	449.07	2,01	LC 11_X	2,32

611	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	449,09	2,05	LC 11_X	0,27
612	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	449,13	1,98	LC 11_X	1,66
613	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	449.16	2,02	LC 11_X	0,406
614	Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	449.16	2,0	LC 11_X	0,315
615	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico	459,13	1,06	LC 11_2	3,58
616	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-fenil-2-piperidin-1-il-pirimidin-4-carbonil)-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	465,21	5,02	LC 11_2	10,4
617	Ácido (S)-3-{[6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	477.03	1,25	LC 11	0,1568
618	Ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-6-fenil-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	474,31	1,19	LC 11	
619	Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-6-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	477.32	1,87	LC 11_X	
620	Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-6-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-	477.29	2,02	LC 11_X	

	propiónico				

(1) Caracterización espectroscópica de masas; número másico observado del ión [$(M+H)^+$], a menos que se especifique otra cosa

(2) Actividad inhibidora de catepsina A determinada en el ensayo farmacológico "actividad inhibidora de catepsina A" descrito más adelante.

Ensayos farmacológicos

a) Actividad Inhibidora de Catepsina A

Se activó proteolíticamente catepsina A humana recombinante (restos 29-480, con un marcador C-terminal 10-His; R&D Systems, # 1049-SE) con catepsina L humana recombinante (R&D Systems, # 952-CY). En resumen, la catepsina A se incubó a 10 µg/ml con catepsina L a 1 µg/ml en tampón de activación (ácido 2-(morfolin-4-il)-etanosulfónico (MES) 25 mM, pH 6,0, que contenía ditiotreitol (DTT) 5 mM) durante 15 min a 37 °C. Después se detuvo la actividad de la catepsina L mediante la adición del inhibidor de cisteína proteasa E-64 (N-(trans-epoxisuccinil)-L-leucina-4-guanidinobutilamida; Sigma-Aldrich, # E3132; disuelto en tampón de activación/DMSO) hasta una concentración final de 10 µM.

La catepsina A activada se diluyó en tampón de ensayo (MES 20 mM, pH 5,5, que contenía DTT 5 mM) y se mezcló con el compuesto de ensayo (disuelto en tampón de ensayo que contenía DMSO al 3% (v/v)) o, en los experimentos de control, con el vehículo en una placa de ensayo múltiple. Después de la incubación durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió a la muestra, como sustrato, bradicinina que llevaba un marcador ®Bodipy FL (4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-propionil) N-terminal (JPT Peptide Technologies GmbH; disuelto en tampón de ensayo). La concentración final de catepsina A fue de 833 ng/ml y la concentración final de bradicinina marcada 2 µM. Después de la incubación durante 15 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición

de tampón de detención (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-etanosulfónico 130 mM, pH 7,4, que contenía ®Triton X-100 al 0,013% (v/v), Reactivo de Recubrimiento 3 al 0,13% (Caliper Life Sciences), DMSO al 6,5% y ebelactona B 20 µM (Sigma, # E0886)).

Después se separaron el sustrato no escindido y el producto por una electroforesis capilar de microfluidos en un LabChip® 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) y se cuantificaron por la determinación de las áreas de los picos respectivas. La renovación del sustrato se calculó dividiendo el área del pico de producto por la suma de las áreas de los picos de sustrato y producto, y por lo tanto se cuantifica la actividad de la enzima y el efecto inhibidor del compuesto de ensayo. A partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina A observado con el compuesto de ensayo a varias concentraciones, se calculó la concentración inhibidora CI_{50}, es decir la conversión que realiza una inhibición de 50% de la actividad enzimática. En la Tabla 1 se dan valores CI_{50} de diversos compuestos de ejemplo en µM.

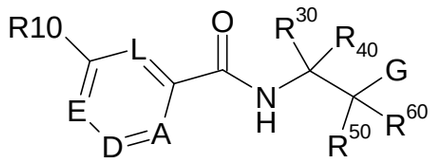
B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora *in vivo*

La actividad farmacológica *in vivo* de los compuestos de la invención se puede investigar, por ejemplo, en el modelo de ratas sensibles a sal de DOCA con nefrectomía unilateral. En síntesis, en este modelo se practica una nefrectomía unilateral del riñón izquierdo (UNX) en ratas Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal. Después de la cirugía, como también al comienzo de cada una de las semanas siguientes, se administran 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) a las ratas por inyección subcutánea. A las ratas nefrectomizadas tratadas con DOCA se les suministra agua potable que contiene 1% de cloruro de sodio (ratas UNX/DOCA). Las ratas UNX/DOCA presentan hipertensión arterial, disfunción endotelial, hipertrofia de miocardio y fibrosis, como también disfunción renal. En el grupo de ensayo (Ensayo UNX/DOCA) y en el grupo placebo (Placebo UNX/DOCA), que consiste en ratas UNX/DOCA aleatorizadas, las ratas se tratan por sonda oral en dos administraciones a las 6 a.m. y a las 6 p.m. de dosis diarias del compuesto de ensayo (por ejemplo 10 mg/kg de peso corporal disuelto en vehículo) o con vehículo solamente, respectivamente. En un grupo de control (control), que consiste en animales que

no han sido sometidos a administración de UNX y DOCA, los animales reciben agua potable normal y se tratan con vehículo solamente. Después de cinco semanas de tratamiento, se miden la presión arterial sistólica (SBP) y la frecuencia cardiaca (HR) de forma no invasiva mediante el método del manguito de cola. Para la determinación de albuminuria y creatinina, se recogen 24 h de orina en jaulas metabólicas. La función endotelial se evalúa en cortes anulares de la aorta torácica, como se describió previamente (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como medida de la hipertrofia y fibrosis de miocardio, se determinan el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina en los corazones resecados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



I

en la que

A se elige entre la serie que consiste en C(R^1) y N;

D se elige entre la serie que consiste en C(R^2) y N;

E se elige entre la serie que consiste en C(R^3) y N;

L se elige entre la serie que consiste en C(R^4) y N;
donde al menos uno, y como máximo dos, de A, D, E o L son N;

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- y tetrazol-5-ilo;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$- y NC-;

R^2 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_7), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-CO-, alquil (C_1-C_6)-CO-HN-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, Het^4-(O)$_t$-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- y

Het^2-C(O)-O- y NC-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y donde t es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R^4 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, HO-, $NR^{12}R^{13}$, Het^2;

R^{10} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, HO-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, fenil-C_sH_{2s}-$(O)_t$-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3 y donde t es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

o R^1 y R^2 o R^2 y R^3 o forman piridilo;
o R^1 y R^2 son –C(alquil (C_1-C_3))=N-N(alquil (C_1-C_3))-;
o R^2 y R^3 son –NH-CH=N-;

con la condición de que uno de R^1, R^2, R^3, R^4 o R^{10} sea un sustituyente cíclico;

R^{11} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14}, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Het^3;

R^{12} y R^{13} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{15};

R^{14} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)-, Het^1-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH- y alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-;

R^{15} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

R^{16} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y NC-;

R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{31} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_2$-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

o R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

o R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $–CH_2$-$(CH_2)_b$-cicloalquilo (C_3-C_6), Het^4 y -$(CH_2)_b$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y b es 0, 1 ó 2;
R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);
o
R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Ar, independientemente de cada uno de los otros grupos Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos de anillo iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y

está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), HO-alquilo (C_1-C_6), Het^4, -$(CH_2)_x$-fenilo, alquil (C_1-C_6)-O-, cicloalquil (C_3-C_7)-$(CH_2)_x$-O-, $-CF_3$, -CO-alquilo (C_1-C_6), $-NR^{12}R^{13}$, Het^2, $-CO-NR^{12}R^{13}$, $CO-Het^2$, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, $H_2N-S(O)_2$- y NC-;
y donde el fenilo puede estar sustituido con -CH=CH-CH=CH-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -O-CF_2-O- o -N(alquil (C_1-C_3))-CH=CH-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

2. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según la reivindicación 1, en el que

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)- y R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-;

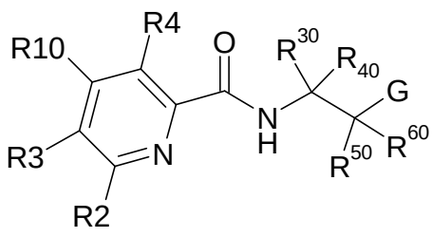
R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie

que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;
R^{40} es hidrógeno.

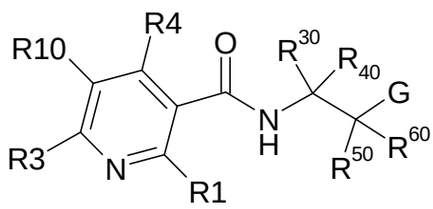
3. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal del mismo fisiológicamente aceptable, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, según una o más de las reivindicaciones 1 y 2, en el que
G es R^{71}-O-C(O)-;
R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}-, donde u es 0;
R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-;
R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo, donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;
R^{40} es hidrógeno.

4. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
R^{50} es hidrógeno;
R^{60} es hidrógeno.

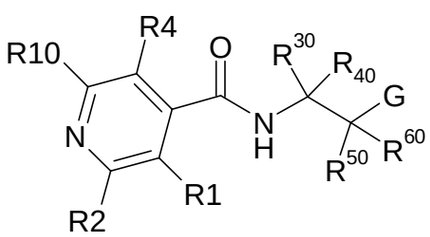
5. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de las mismas, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 4, donde la fórmula I se selecciona entre la serie de subfórmulas I-1 a I-7



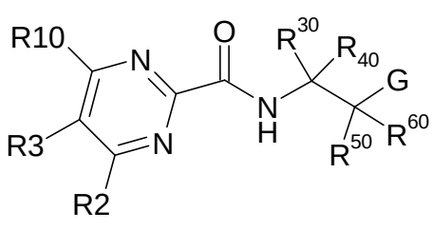
I-1



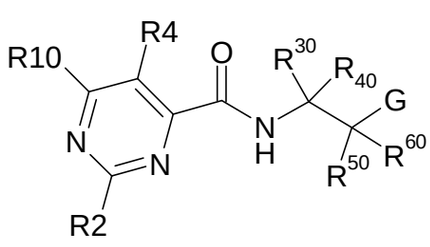
I-2



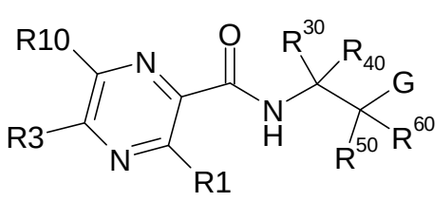
I-3



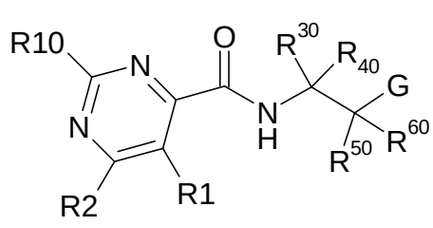
I-4



I-5



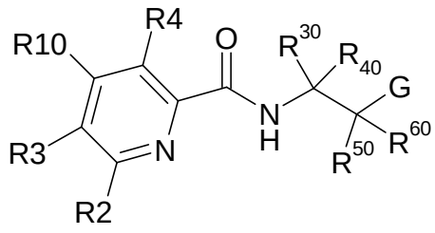
I-6



I-7 .

6. Un compuesto de fórmula I-1, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal

fisiológicamente aceptable de las mismas, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con la reivindicación 5, donde



I-1

R^2 es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0;

R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, R^{11}-O-, HO-, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-; se prefieren HO- y alquilo (C_1-C_6)

R^4 es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno.

7. Un compuesto de fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier proporción, o una sal fisiológicamente aceptable de las mismas, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, donde

R^3 es R^{11}-O-, donde R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_{10}).

8. Un compuesto de fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 5 a 7, en el que

R^3 es -O-CH_3.

9. Un compuesto de fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, elegido entre

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-cloro-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-bromo-5-metoxi-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[4-(pirimidin-2-ilsulfanil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dicloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-o-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-p-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,5-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-o-tolil-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dicloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,4-difluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,2'-dimetoxi-[2,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(3-fluoro-2-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(3'-fluoro-3-metoxi-[2,4']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirazin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-3-metil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-cloro-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(3,5-diamino-6-cloro-pirazin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico

Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-quinolin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(6-metoxi-bifenil-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-bromo-5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico.

10. Un compuesto de fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, elegido entre

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-o-tolil-3-[(6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-({6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-[(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-fenil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[4-(pirimidin-2-ilsulfanil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dicloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[5-(2-cloro-fenil)-piridin-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-5-metil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-({5-metoxi-6-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-naftalen-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-metoxi-6-pirazin-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(6-metoxi-5-naftalen-2-il-piridin-3-carbonil)-amino]-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(2-metil-furan-3-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2,3-dimetil-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[5-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-carbonil]-amino}-propiónico

Ácido (S)-3-[(5-metoxi-6-m-tolil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

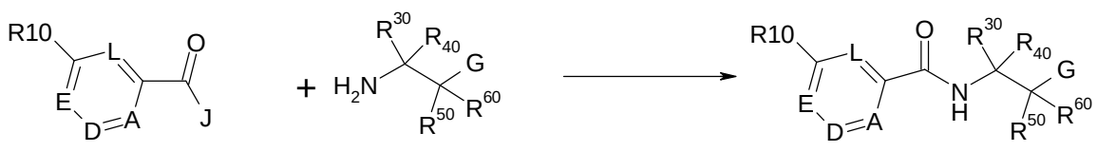
Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(5-acetil-tioiofen-2-il)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-fenil)-propiónico

Ácido (S)-3-{[6-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-piridin-2-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III,



II III I

donde los grupos A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo

precursor, y el grupo J en el compuesto de fórmula II es HO-, alquil (C_1-C_4)-O- o halógeno.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para su uso como un producto farmacéutico.

13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, hipertrofia cardiaca, enfermedades cardiacas valvulares, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, reestenosis, trastornos de permeabilidad vascular, tratamiento de edema, trombosis, artritis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia renal, fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, enfermedades fibróticas, dolor, lesión de isquemia o reperfusión o enfermedades neurodegenerativas, o para cardioprotección o renoprotección o como un diurético (tratamiento individual o junto con diuréticos establecidos).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 August 2012 (02.08.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/101197 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4439 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/051189

(22) International Filing Date:
26 January 2012 (26.01.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11305078.5 26 January 2011 (26.01.2011) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI** [FR/FR]; 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RUF, Sven** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SADOWSKI, Thorsten** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WIRTH, Klaus** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHREUDER, Herman** [NL/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BUNING, Christian** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **LÖWRICK, Oliver**; K 801, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

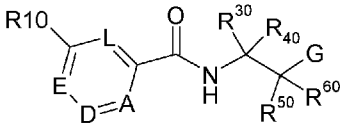
Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: SUBSTITUTED 3-HETEROAROYLAMINO-PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



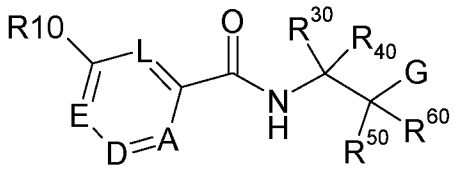
(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I), wherein A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds. They are inhibitors of the protease cathepsin A, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure, renal diseases, liver diseases or inflammatory diseases, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

WO 2012/101197 A1

Substituted 3-heteroaroylamino-propionic acid derivatives and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to compounds of the formula I,



I

wherein A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} have the meanings indicated below, which are valuable pharmaceutical active compounds. They are inhibitors of the protease cathepsin A, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure, renal diseases, liver diseases or inflammatory diseases, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

Cathepsin A (EC = 3.4.16.5; gene symbol CTSA) is a protease also known as lysosomal carboxypeptidase A or protective protein. It belongs to a family of serine carboxypeptidases which contains only two other mammalian representatives, retinoid-inducible serine carboxypeptidase and vitellogenic carboxypeptidase-like protein. Within the cell cathepsin A resides in lysosomes where it forms a high molecular weight complex with beta-galactosidase and neuraminidase. The interaction of cathepsin A with these glycosidases is essential for their correct routing to the lysosome and protects them from intralysosomal proteolysis. A deficiency of cathepsin A resulting from various mutations in the ctsa gene leads to a secondary deficiency of beta-galactosidase and neuraminidase that is manifest as the autosomal recessive lysosomal storage disorder galactosialidosis (cf. A. d'Azzo et al., in "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). The majority of identified mutations in ctsa are missense mutations affecting the folding or the stability of the protein. None of them was shown to occur

in the active site of the enzyme (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Accordingly, the lysosomal storage disorder can be corrected with catalytically inactive cathepsin A mutants (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). The structural function of cathepsin A is therefore separable from its catalytic activity. This is also underscored by the observation that in contrast to mice deficient in the ctsa gene, mice carrying a catalytically inactivating mutation in the ctsa gene do not develop signs of the human disease galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyrantepe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

Cathepsin A displays carboxypeptidase activity at acidic pH and deamidase and esterase activities at neutral pH against various naturally occurring bioactive peptides. In vitro studies have indicated that cathepsin A converts angiotensin I to angiotensin 1-9 and bradykinin to bradykinin 1-8, which is the ligand for the bradykinin B1 receptor. It hydrolyzes endothelin-1, neurokinin and oxytocin, and deamidates substance P (cf. M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999), 894-907). High cathepsin A activity has been detected in urine, suggesting that it is responsible for tubular bradykinin degradation (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). However, the enzyme can also be released from platelets and lymphocytes and is expressed in antigen-presenting cells where it might be involved in antigen processing (W. L. Hanna et al., J. Immunol. 153 (1994), 4663-4672; H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997), 393-404; M. Reich et al., Immunol. Lett. (online Nov. 30, 2009)). Immunohistochemistry of human organs revealed prominent expression in renal tubular cells, bronchial epithelial cells, Leydig´s cells of the testis and large neurons of the brain (O. Sohma et al., Pediatr. Neurol. 20 (1999), 210-214). It is upregulated during differentiation of monocytes to macrophages (N. M. Stamatos et al., FEBS J. 272 (2005), 2545-2556). Apart from structural and enzymatic functions, cathepsin A has been shown to associate with neuraminidase and an alternatively spliced beta-galactosidase to form the cell-surface laminin and elastin receptor complex expressed on fibroblasts, smooth muscle cells, chondroblasts, leukocytes and certain cancer cell types (A. Hinek, Biol. Chem. 377 (1996), 471-480).

The importance of cathepsin A for the regulation of local bradykinin levels has been demonstrated in animal models of hypertension. Pharmacological inhibition of cathepsin A activity increased renal bradykinin levels and prevented the development of salt-induced hypertension (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). This could also be achieved by antisense oligonucleotides suppressing the expression of cathepsin A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Besides in hypertension, beneficial effects of bradykinin have been demonstrated in various further cardiovascular diseases and other diseases (cf. J. Chao et al., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Key indications of cathepsin A inhibitors therefore include atherosclerosis, heart failure, cardiac infarction, cardiac hypertrophy, vascular hypertrophy, left ventricular dysfunction, in particular left ventricular dysfunction after myocardial infarction, renal diseases such as renal fibrosis, renal failure and kidney insufficiency; liver diseases such as liver fibrosis and liver cirrhosis, diabetes complications such as nephropathy, as well as organ protection of organs such as the heart and the kidney.

As indicated above, cathepsin A inhibitors can prevent the generation of the bradykinin B1 receptor ligand bradykinin 1-8 (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). This offers the opportunity to use cathepsin A inhibitors for the treatment of pain, in particular neuropathic pain, and inflammation, as has been shown for bradykinin B1 receptor antagonists (cf. F. Marceau et al., Nat. Rev. Drug Discov. 3 (2004), 845-852). Cathepsin A inhibitors can further be used as anti-platelet agents as has been demonstrated for the cathepsin A inhibitor ebelactone B, a propiolactone derivative, which suppresses platelet aggregation in hypertensive animals (H. Ostrowska et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 45 (2005), 348-353).

Further, like other serine proteases such as prostasin, elastase or matriptase, cathepsin A can stimulate the amiloride-sensitive epithelial sodium channel (ENaC) and is thereby involved in the regulation of fluid volumes across epithelial membranes (cf. C. Planes et al., Curr. Top. Dev. Biol. 78 (2007), 23-46). Thus,

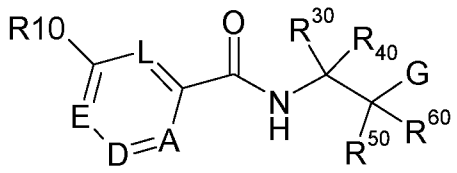
respiratory diseases can be ameliorated by the use of cathepsin A inhibitors, such as cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections and lung carcinoma. Cathepsin A modulation in the kidney could be used to promote diuresis and thereby induce a hypotensive effect.

Besides for the above-mentioned compound ebelactone B, an inhibitory effect on cathepsin A has been found for certain dipeptidic phenylalanine derivatives which are described in JP 2005/145839. There is a need for further compounds which inhibit cathepsin A and offer an opportunity for the treatment of the mentioned diseases and further diseases in which cathepsin A plays a role. The present invention satisfies this need by providing the oxygen-substituted 3-heteroaroylamino-propionic acid derivatives of the formula I defined below.

Certain compounds in which a 3-heteroaroylamino-propionic acid moiety can be present, have already been described. For example, in WO 2006/076202 amine derivatives, which modulate the activity of steroid nuclear receptors, are described which carry on the nitrogen atom of the amine function a heteroaroyl group and a further group which is defined very broadly. In US 2004/0072802 broadly-defined beta-amino acid derivatives are described which carry an acyl group on the beta-amino group and are inhibitors of matrix metalloproteases and/or tumor necrosis factor. In WO 2009/080226 and WO 2009/080227, which relate to antagonists of the platelet ADP receptor P2Y12 and inhibit platelet aggregation, pyrazoloylamino-substituted carboxylic acid derivatives are described which, however, additionally carry a carboxylic acid derivative group on the carbon atom carrying the pyrazoloylamino group. Other pyrazoloylamino-substituted compounds, in which the nitrogen atom of the amino group is connected to a ring system and which are inhibitors of the blood clotting enzymes factor Xa and/or factor VIIa, are described in WO 2004/056815.

A subject of the present invention is a compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a

physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N;

D is chosen from the series consisting of $C(R^2)$ and N;

E is chosen from the series consisting of $C(R^3)$ and N;

L is chosen from the series consisting of $C(R^4)$ and N;

where at least one and at most two of A, D, E or L is N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- and tetrazol-5-yl;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^2 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_7)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-CO-, (C_1-C_6)-alkyl-CO-HN-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$-, Het^4-$(O)_t$-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-

O- and NC-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3 and wherein t is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^4 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, HO-, $NR^{12}R^{13}$, Het^2;

R^{10} is chosen from the series consisting hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, HO-, $-NR^{12}R^{13}$, Het^2, phenyl-C_sH_{2s}-$(O)_t$-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3 and wherein t is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

or R^1 and R^2 or R^2 and R^3 or form pyridyl;
or R^1 and R^2 are $–C((C_1$-$C_3)$-alkyl$)$=N-N$((C_1$-$C_3)$-alkyl$)$-;
or R^2 and R^3 are –NH-CH=N-;

with the proviso that one of R^1, R^2, R^3, R^4 or R^{10} is a cyclic substituent;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and R^{15};

R^{14} is $(C_1$-$C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl$)$N-C(O)-, Het^1-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-C(O)-NH- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_m$-;

R^{15} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting halogen, HO- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{16} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-;

R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, $R^{32}\text{-}C_uH_{2u}$- and $Het^3\text{-}C_uH_{2u}$-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{31} is $(C_1\text{-}C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-NH-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-$S(O)_2$-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;

R^{40} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

or R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ which is optionally substituted by one or more identical or different $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, wherein x is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{60} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl;

or R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$ which is optionally substituted by one or more identical or different $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, wherein y is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $–CH_2$-$(CH_2)_b$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, Het^4 and -$(CH_2)_b$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and b is 0, 1 or 2;
R^{73} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl;
or
R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or

different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-(C_1-C_6)-alkyl, Het^4, -(CH_2)$_x$-Phenyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-(CH_2)$_x$-O-, -CF_3, -CO-(C_1-C_6)-alkyl, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, -CO-$NR^{12}R^{13}$, CO-Het^2, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$- and NC-;
and wherein phenyl may be substituted by -CH=CH-CH=CH-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -O-CF_2-O- or -N((C_1-C_3)-alkyl)-CH=CH-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different

ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

If structural elements such as groups, substituents or numbers, for example, can occur several times in the compounds of the formula I, they are all independent of each other and can in each case have any of the indicated meanings, and they can in each case be identical to or different from any other such element. In a dialkylamino group, for example, the alkyl groups can be identical or different.

Alkyl groups, i.e. saturated hydrocarbon residues, can be linear (straight-chain) or branched. This also applies if these groups are substituted or are part of another group, for example an alkyl-O- group (alkyloxy group, alkoxy group) or an HO-

substituted alkyl group (hydroxyalkyl group). Depending on the respective definition, the number of carbon atoms in an alkyl group can be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, or 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, or 1, 2, 3, 4, 5 or 6, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1, for example. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_{10})-alkyl group present in the compounds of the formula I is a (C_1-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_6)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_8)-alkyl group present in any position of the compounds of the formula I is a (C_1-C_6)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, where any (C_1-C_8)-alkyl group present in the compounds of the formula I can independently of each other (C_1-C_8)-alkyl group be a group of any of these embodiments. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_6)-alkyl group present in any position of the compounds of the formula I is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, where any (C_1-C_6)-alkyl group present in the compounds of the formula I can independently of each other (C_1-C_6)-alkyl group be a group of any of these embodiments. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_4)-alkyl group present in any position of the compounds of the formula I is a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, where any (C_1-C_4)-alkyl group present in the compounds of the formula I can independently of each other (C_1-C_4)-alkyl group be a group of any of these embodiments. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl groups including propyl (i.e. n-propyl) and isopropyl, butyl groups including butyl (i.e. n-butyl), sec-butyl, isobutyl and tert-butyl, pentyl groups including pentyl (i.e. n-pentyl), 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl and tert-pentyl, hexyl groups including hexyl (i.e. n-hexyl), 3,3-dimethylbutyl and isohexyl, heptyl groups including heptyl (i.e. n-heptyl), octyl groups including octyl (i.e. n-octyl), nonyl groups including nonyl (i.e. n-nonyl),

and decyl groups including decyl (i.e. n-decyl). Examples of alkyl-O- groups are methoxy, ethoxy, propoxy (i.e. n-propoxy), isopropoxy, butoxy (i.e. n-butoxy), isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy (i.e. n-pentoxy). Examples of alkyl-$S(O)_m$- are methylsulfanyl- (CH_3-S-), methanesulfinyl- (CH_3-S(O)-), methanesulfonyl (CH_3-$S(O)_2$-), ethylsulfanyl- (CH_3-CH_2-S-), ethanesulfinyl- (CH_3-CH_2-S(O)-), ethanesulfonyl (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-methylethylsulfanyl- ((CH_3)$_2$CH-S-), 1-methylethanesulfinyl- ((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-methylethanesulfonyl ((CH_3)$_2$CH-$S(O)_2$-). In one embodiment of the invention the number m is chosen from 0 and 2, wherein all numbers m are independent of each other and can be identical or different. In another embodiment the number m in any of its occurrences is, independently of its meaning in other occurrences, 0. In another embodiment the number m in any of its occurrences is, independently of its meaning in other occurrences, 2.

A substituted alkyl group can be substituted in any positions, provided that the respective compound is sufficiently stable and is suitable as a pharmaceutical active compound. The prerequisite that a specific group and a compound of the formula I are sufficiently stable and suitable as a pharmaceutical active compound, applies in general with respect to the definitions of all groups in the compounds of the formula I. In one embodiment of the invention, an individual carbon atom in any alkyl group in the compounds of the formula I, as well as in other groups such as cycloalkyl groups and heterocyclic groups, for example, independently of any other carbon atom does not carry more than one substituent which is bonded via an oxygen atom, nitrogen atom or sulfur atom, such as HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- or (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-substituents, for example. An alkyl group which is optionally substituted by one or more fluorine substituents can be unsubstituted, i.e. not carry fluorine substituents, or substituted, for example by one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten or eleven fluorine substituents, or by one, two, three, four, five, six or seven fluorine substituents, or by one, two, three, four or five fluorine substituents, or by one, two or three fluorine substituents, which can be located in any positions. For example, in a fluoro-substituted alkyl group one or more methyl groups can carry three fluorine substituents each and be present as trifluoromethyl groups, and/or one or more methylene groups (CH_2) can carry two fluorine substituents

each and be present as difluoromethylene groups. The explanations with respect to the substitution of a group by fluorine also apply if the group additionally carries other substituents and/or is part of another group, for example of an alkyl-O- group. Examples of fluoro-substituted alkyl groups are trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 1-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, pentafluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl and heptafluoroisopropyl. Examples of fluoro-substituted alkyl-O- groups are trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy and 3,3,3-trifluoropropoxy. Examples of fluoro-substituted alkyl-$S(O)_m$- groups are trifluoromethylsulfanyl- (CF_3-S-), trifluoromethanesulfinyl- (CF_3-S(O)-) and trifluoromethanesulfonyl (CF_3-$S(O)_2$-).

The above explanations with respect to alkyl groups apply correspondingly to alkanediyl groups (divalent alkyl groups) including the divalent groups C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$. Also the alkyl part of a substituted alkyl group may be regarded as an alkanediyl group. Thus, alkanediyl groups can also be linear or branched, the bonds to the adjacent groups can be located in any positions and can start from the same carbon atom or from different carbon atoms, and they can be substituted by fluorine substituents. Examples of alkanediyl groups including the groups C_sH_{2s} and C_uH_{2u} and, as far they constitute polymethylene chains, the groups $(CH_2)_x$ are -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)$-CH_2-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-$C(CH_3)_2$-. Examples of fluoro-substituted alkanediyl groups, which can contain one, two, three, four, five or six fluorine substituents, or one, two, three or four fluorine substituents, or one or two fluorine substituents, for example, are -CHF-, -CF_2- -CF_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-, -CF_2-CF_2-, -$CF(CH_3)$-, -$C(CF_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CF_2-, -CF_2-$C(CH_3)_2$-.

The number of ring carbon atoms in a (C_3-C_7)-cycloalkyl group can be 3, 4, 5, 6 or 7. Examples of cycloalkyl are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. As regards the optional substitution of cycloalkyl groups by one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents, they be unsubstituted, i.e. not carry alkyl substituents, or

substituted, for example by one, two, three or four, or by one or two, identical or different (C_1-C_4)-alkyl substituents, for example by methyl groups, which substituents can be located in any positions. Examples of such alkyl-substituted cycloalkyl groups are 1-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 1-methylcyclopentyl, 2,3-dimethylcyclopentyl, 1-methylcyclohexyl, 4-methylcyclohexyl, 4-isopropylcyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl and 3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl. As regards the optional substitution of cycloalkyl groups by one or more fluorine substituents, they can be unsubstituted, i.e. not carry fluorine substituents, or substituted, for example by one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten or eleven fluorine substituents, or by one, two, three, four, five or six fluorine substituents, or by one, two, three or four fluorine substituents, or by one or two fluorine substituents. The fluorine substituents can be located in any positions of the cycloalkyl group and can also be located in an alkyl substituent on the cycloalkyl group. Examples of fluoro-substituted cycloalkyl groups are 1-fluorocyclopropyl, 2,2-difluorocyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, 1-fluorocyclohexyl, 4,4-difluorocyclohexyl and 3,3,4,4,5,5-hexafluorocyclohexyl. Cycloalkyl groups can also be substituted simultaneously by fluorine and alkyl. Examples of (C_3-C_7)-cycloalkyl-substituted alkyl groups, which can represent R^{11} or R^{30}, for example, are cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, cyclohexylmethyl-, cycloheptylmethyl-, 1-cyclopropylethyl-, 2-cyclopropylethyl-, 1-cyclobutylethyl-, 2-cyclobutylethyl-, 1-cyclopentylethyl-, 2-cyclopentylethyl-, 1-cyclohexylethyl-, 2-cyclohexylethyl-, 1-cycloheptylethyl-, 2-cycloheptylethyl-. The explanations with respect cycloalkyl groups apply correspondingly to divalent cycloalkyl groups (cycloalkanediyl groups), which can occur in case the two groups R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ or the two groups R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$. Also the cycloalkyl part of a substituted cycloalkyl group may be regarded as a cycloalkanediyl group. Thus, for example, the bonds through which a cycloalkanediyl group is connected to the adjacent groups, can be located in any positions and can start from the same ring carbon atom, as in the case of the cycloalkanediyl group which is present if R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ or the two groups R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$, or from different ring carbon atoms.

In substituted phenyl groups the substituents can be located in any positions. In the case a the divalent substituents -O-CH_2-O- (methylenedioxy) and -O-CF_2-O- (difluoromethylenedioxy) which can be present on phenyl groups and aromatic heterocycles, the two oxygen atoms are bonded to adjacent ring carbon atoms of the phenyl group or the aromatic heterocycle and replace two hydrogen atoms of the parent system. In monosubstituted phenyl groups, the substituent can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position. In disubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. If a phenyl group carries four substituents, some of which can be fluorine atoms, for example, the substituents can be located in 2,3,4,5-position, 2,3,4,6-position or 2,3,5,6-position. If a polysubstituted phenyl group carries different substituents, each substituent can be located in any suitable position, and the present invention comprises all positional isomers. The number of substituents in an optionally substituted phenyl group can be one, two, three, four or five. In one embodiment of the invention, an optionally substituted phenyl group, independently of any other optionally substituted phenyl group in a compound of the formula I, carries one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, identical or different substituents, and in another embodiment it is unsubstituted.

Likewise, in substituted heterocyclic groups, including aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles which can represent R^{32}, R^{33} and Ar, saturated and unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycles which can represent Het^1, and saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycles which can represent Het^2 and Het^3, the substituents can be located in any positions and can be present on ring carbon atoms and/or on suitable ring nitrogen atoms. The present invention comprises all positional isomers. The number of substituents which can be present on substituted heterocycles in the compounds of the formula I, depends on the ring size, the number and type of the ring heteroatoms and the degree of unsaturation. In one embodiment of the invention, the number of identical

or different substituents on any of the heterocyclic groups in the compounds of the formula I, independently of the number of substituents in any other occurrence of this group and the number of substituents in any other heterocyclic group in the compounds of the formula I, is one, two, three, four or five, in another embodiment one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. Ring nitrogen atoms which optionally carry a substituent, include ring nitrogen atoms in saturated heterocyclic rings other than those via which such a ring is bonded, and the ring nitrogen atom in 5-membered aromatic heterocycles such as pyrrole, imidazole or triazole, which in the parent heterocycle carry a hydrogen atom. In one embodiment of the invention, the substituents on any such ring nitrogen atoms in heterocyclic groups are chosen from those of the substituents specified in the definition of the respective group which are bonded via a carbon atom, for example from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and R^{33}, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in the case of the aromatic heterocycle which can represent R^{32}, from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl in the case of the aromatic heterocycle which can represent R^{33}, and are (C_1-C_6)-alkyl in the case of the aromatic heterocycle which can represent Ar and (C_1-C_4)-alkyl in the case of Het^1, Het^2 and Het^3. Generally, besides optionally carrying the substituents indicated in the definition of the respective group, suitable ring nitrogen atoms in heterocyclic groups in the compounds of the formula I, in particular aromatic heterocyclic groups such as the heterocyclic groups which can represent R^{32}, R^{33} and Ar, for example the ring nitrogen atom in a pyridinyl group, can also carry an oxido substituent $-O^-$ and be present as an N-oxide.

The ring heteroatoms specified in the definitions of heterocyclic groups in the compounds of the formula I, including the aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles which can represent R^{32}, R^{33} and Ar and the heterocycles which represent Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 can generally be present in any combination and located in any suitable ring positions, provided that the resulting group and the compound of the formula I are sufficiently stable and suitable as a pharmaceutical active compound, as mentioned above. In one embodiment of the

invention, two oxygen atoms in any heterocyclic ring in the compounds of the formula I cannot be present in adjacent ring positions. In another embodiment, two ring heteroatoms in any non-aromatic heterocyclic ring in the compounds of the formula I cannot be present in adjacent ring positions. In another embodiment, two ring heteroatoms chosen from the series consisting of N atoms which carry a hydrogen atom or a substituent and are bonded to the adjacent ring atoms by single bonds, O atoms and S atoms in a non-aromatic heterocycle cannot be present in adjacent ring positions. In an aromatic heterocycle the choice of ring heteroatoms and their positions is limited by the prerequisite that the ring is aromatic, i.e., it comprises a cyclic system of six delocalized pi electrons. Thus, for example, in an aromatic monocyclic 6-membered heterocycle only nitrogen atoms can occur as ring heteroatoms, and in an aromatic monocyclic 5-membered heterocycle only one ring heteroatom chosen from the series consisting of O atoms, S atoms and N atoms carrying a hydrogen atom or a substituent, can be present. An unsaturated heterocycle which can represent Het^1, can be aromatic, for example in the case of a pyrrolyl, imidazolyl or triazolyl group which is bonded via a ring nitrogen atom and can represent Het^1, or non-aromatic and comprise one or two double bonds within the ring which can be present in any positions. In one embodiment, a 4-membered heterocycle representing Het^1 cannot be unsaturated. A heterocyclic group can be bonded via any ring carbon atom or via any suitable ring nitrogen atom, respectively, as indicated in the definition of the respective group. The group Het^1 can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered or 8-membered. The groups Het^2 and Het^3 can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered.

Examples of aromatic heterocycles, from any one or more of which the aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles which can represent R^{32}, R^{33} and Ar and, as far as applicable, the group Het^1 are chosen in one embodiment of the invention, are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole ([1,3]oxazole), isoxazole ([1,2]oxazole), thiazole ([1,3]thiazole), isothiazole ([1,2]thiazole), [1,2,3]triazole, [1,2,4]triazole, [1,3,4]oxadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine and pyrazine, which can all be bonded via any ring carbon atom or via

any suitable ring nitrogen atom, and which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. Examples of specific residues of aromatic heterocycles, from any one or more of which the aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocyclic residue which can represent R^{32}, R^{33} or Ar and, as far as applicable, the group Het^1, are chosen in one embodiment of the invention, are pyrrol-1-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl (2-thienyl), thiophen-3-yl (3-thienyl), imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, [1,2,3]triazol-1-yl, [1,2,3]triazol-4-yl, [1,2,3]triazol-5-yl, [1,2,4]triazol-1-yl, [1,2,4]triazol-3-yl, [1,2,4]triazol-4-yl, [1,3,4]oxadiazol-2-yl, pyridin-2-yl (2-pyridyl), pyridin-3-yl (3-pyridyl), pyridin-4-yl (4-pyridyl), pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, and pyrazin-2-yl, which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.

Examples of saturated heterocycles and non-aromatic unsaturated heterocycles, from any one or more of which the groups Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 are independently of each other chosen in one embodiment of the invention, as far as applicable with regard to the ring size and the degree of saturation, are azetidine, oxetane, thietane, pyrrolidine, 2,5-dihydro-1H-pyrrole, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, pyrazolidine, imidazolidine, 4,5-dihydro-1H-imidazole, [1,3]dioxolane, oxazolidine, thiazolidine, piperidine, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, piperazine, [1,3]dioxane, [1,4]dioxane, morpholine, thiomorpholine, azepane, oxepane, thiepane, [1,3]diazepane, [1,4]diazepane, [1,4]oxazepane, [1,4]thiazepane and azocane, which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. Examples of specific residues of saturated and non-aromatic unsaturated heterocycles, from any one or more of which the groups Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 are independently of each other chosen in one embodiment of the invention, as far as applicable with regard to the

ring size, the degree of saturation and the kind of the atom via which the residue is bonded are azetidin-1-yl, oxetan-3-yl, thietan-3-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothiophen-2-yl, tetrahydrothiophen-3-yl, pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-4-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxolan-4-yl, oxazolidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, oxazolidin-4-yl, oxazolidin-5-yl, thiazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, thiazolidin-4-yl, thiazolidin-5-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, [1,3]dioxan-2-yl, [1,3]dioxan-4-yl, [1,3]dioxan-5-yl, [1,4]dioxan-2-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl, azepan-4-yl, oxepan-2-yl, oxepan-3-yl, oxepan-4-yl, [1,3]diazepan-1-yl, [1,4]diazepan-1-yl, [1,4]oxazepan-1-yl and [1,4]thiazepan-1-yl, which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine. In one embodiment of the invention, halogen in any occurrence in the compounds of the formula I, independently of all other occurrences, is fluorine, chlorine or bromine, in another embodiment fluorine or chlorine, in another embodiment fluorine.

An oxo substituent, i.e. an oxygen atom which is bonded via a double bond, when bonded to a carbon atom, replaces two hydrogen atoms on the carbon atom of the parent system to which it is bonded. Thus, if a CH_2 group is substituted by oxo, it becomes a carbonyl group (C(O), C=O). An oxo substituent cannot be present on a carbon atom in an aromatic ring. Besides on carbon atoms, oxo substituents can also be present on a ring sulfur atom in the group Het^1, in particular if the group Het^1 is saturated, and in the group Het^3, to give the ring member S(O) (S=O, i.e. a sulfoxide group), if one oxo substituent is present on the sulfur atom, or the ring member $S(O)_2$ ($S(=O)_2$, i.e. a sulfone group), if two oxo substituents are present on

the sulfur atom. As examples of heterocycles which can represent Het^1 and Het^3 and which carry oxo substituent a ring sulfur atom, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophene, 1-oxo-thiomorpholine and 1,1-dioxo-thiomorpholine may be mentioned, which all are optionally substituted by further substituents such as (C_1-C_4)-alkyl substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.

The present invention comprises all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I, for example all enantiomers and diastereomers including cis/trans isomers. The invention likewise comprises mixtures of two or more stereoisomeric forms, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers including cis/trans isomers, in all ratios. Asymmetric centers contained in the compounds of the formula I, for example in unsubstituted or substituted alkyl groups, can all independently of each other have the S configuration or the R configuration. The invention relates to enantiomers, both the levorotatory and the dextrorotatory antipode, in enantiomerically pure form and essentially enantiomerically pure form, for example with a molar ratio of the two enantiomers of 99 : 1 or greater, and in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. The invention likewise relates to diastereomers in the form of pure and essentially pure diastereomers and in the form of mixtures of two or more diastereomers in all ratios. The invention also comprises all cis/trans isomers of the compounds of the formula I in pure form and essentially pure form, for example with a molar ratio of the cis/trans isomers of 99 : 1 or greater, and in the form of mixtures of the cis isomer and the trans isomer in all ratios. Cis/trans isomerism can occur in substituted rings. The preparation of individual stereoisomers, if desired, can be carried out by resolution of a mixture according to customary methods, for example, by chromatography or crystallization, or by use of stereochemically uniform starting compounds in the synthesis or by stereoselective reactions. Optionally, before a separation of stereoisomers a derivatization can be carried out. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compound of the formula I or at the stage of an intermediate in the course of the synthesis. The invention also comprises all tautomeric forms of the compounds of the formula I.

Physiologically acceptable salts, including pharmaceutically utilizable salts, of the compounds of the formula I generally comprise a nontoxic salt component. They can contain inorganic or organic salt components. Such salts can be formed, for example, from compounds of the formula I which contain an acidic group, for example a carboxylic acid group (hydroxycarbonyl group, HO-C(O)-), and nontoxic inorganic or organic bases. Suitable bases are, for example, alkali metal compounds or alkaline earth metal compounds, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or ammonia, organic amino compounds and quaternary ammonium hydroxides. Reactions of compounds of the formula I with bases for the preparation of the salts are in general carried out according to customary procedures in a solvent or diluent. Examples of salts of acidic groups thus are sodium, potassium, magnesium or calcium salts or ammonium salts which can also carry one or more organic groups on the nitrogen atom. Compounds of the formula I which contain a basic, i.e. protonatable, group, for example an amino group or a basic heterocycle, can be present in the form of their acid addition salts with physiologically acceptable acids, for example as salt with hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, acetic acid, benzoic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, which in general can be prepared from the compounds of the formula I by reaction with an acid in a solvent or diluent according to customary procedures. If the compounds of the formula I simultaneously contain an acidic and a basic group in the molecule, the invention also includes internal salts (betaines, zwitterions) in addition to the salt forms mentioned. The present invention also comprises all salts of the compounds of the formula I which, because of low physiological tolerability, are not directly suitable for use as a pharmaceutical, but are suitable as intermediates for chemical reactions or for the preparation of physiologically acceptable salts, for example by means of anion exchange or cation exchange. The present invention also comprises all solvates of the compounds of the formula I and their salts, including physiologically acceptable solvates, such as hydrates, i.e. adducts with water, and adducts with alcohols like (C_1-C_4)-alkanols, as well as active metabolites of compounds of the formula I and prodrugs of the compounds of

the formula I, i.e. compounds which in vitro may not necessarily exhibit pharmacological activity but which in vivo are converted into pharmacologically active compounds of the formula I, for example compounds which are converted by metabolic hydrolysis into a compound of the formula I, such as compounds in which a carboxylic acid group is present in esterified form or in the form of an amide.

In one embodiment of the invention, the group A is $C(R^1)$, in another embodiment A is N, in one embodiment of the invention, the group D is chosen from the series consisting of N, in another embodiment from the series consisting of $C(R^2)$, in one embodiment of the invention, the group E is chosen from the series consisting of N, in another embodiment from the series consisting of $C(R^3)$, in one embodiment of the invention, the group L is chosen from the series consisting of N, in another embodiment from the series consisting of $C(R^4)$, with the proviso that one or two of the groups A, D, E, L is N.

In another embodiment of the invention, the group A is N and the groups D, E and L are $C(R^2)$, $C(R^3)$ and $C(R^4)$.

In another embodiment of the invention, the group D is N and the groups A, E and L are $C(R^1)$, $C(R^3)$ and $C(R^4)$.

In another embodiment of the invention, the group E is N and the groups A, D and L are $C(R^1)$, $C(R^2)$ and $C(R^4)$.

In another embodiment of the invention, the group L is N and the groups A, D and E are $C(R^1)$, $C(R^2)$ and $C(R^3)$.

In another embodiment of the invention, the groups A and D are N and the groups E and L are $C(R^3)$ and $C(R^4)$.

In another embodiment of the invention, the group A and E is N and the groups D and L are $C(R^2)$ and $C(R^4)$.

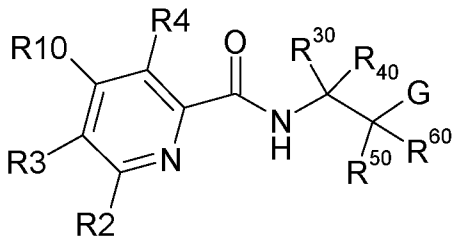
In another embodiment of the invention, the group A and L is N and the groups D and E are $C(R^2)$ and $C(R^3)$.

In another embodiment of the invention, the group D and E is N and the groups A and L are $C(R^1)$ and $C(R^4)$.

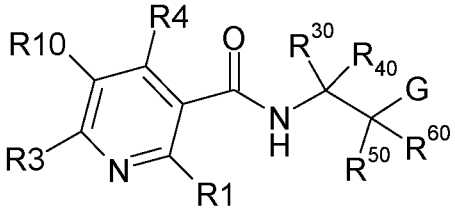
In another embodiment of the invention, the group D and L is N and the groups A and E are $C(R^1)$ and $C(R^3)$.

In another embodiment of the invention, the group E and L is N and the groups A and D are C(R^1) and C(R^2).

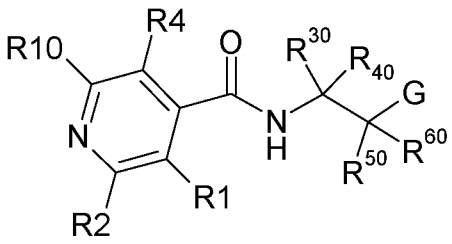
In terms of formulae resulting from formula I by incorporation of meanings of A, D, E or L, in one embodiment of the invention a compound of the formula I is a compound of any one or more of formulae I-1 to I-7, for example a compound of formula I-1, or a compound of formula I-2, or a compound of formula I-3, or a compound of formula I-4, or a compound of formula I-5, or a compound of formula I-6, or a compound of formula I-7 in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, wherein in the compounds of formulae I-1 to I-7 the groups A, D, E, G, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} are defined as in the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.



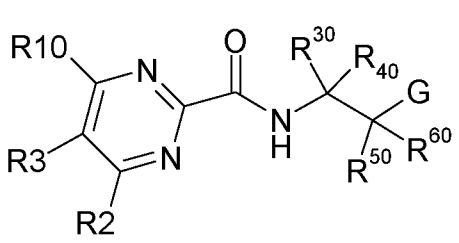
I-1



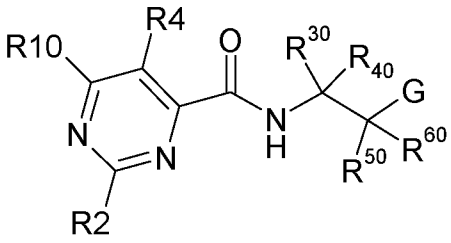
I-2



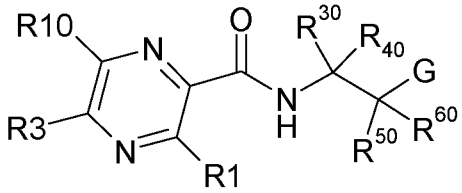
I-3



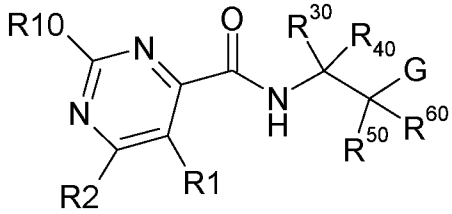
I-4



I-5



I-6



I-7

In one embodiment of the invention, the group G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- and tetrazol-5-yl, in another embodiment from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, in another embodiment G is R^{71}-O-C(O)-, and in another embodiment G is R^{72}-N(R^{73})-C(O)-.

In one embodiment of the invention, the group R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and chlorine, and in another embodiment R^1 is hydrogen. In one embodiment of the

invention, a (C_1-C_6)-alkyl group occurring in R^1 is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment it is methyl.

In one embodiment of the invention, the group R^2 is chosen from the series consisting of (C_1-C_7)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}-, in another embodiment from the series consisting of (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, in another embodiment R^2 is (C_1-C_7)-alkyl, in another embodiment R^2 is (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}-, and in another embodiment R^2 is Ar-C_sH_{2s}-. In one embodiment, s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2, in another embodiment from the series consisting of 0 and 1, in another embodiment from the series consisting of 1 and 2, in another embodiment s is 0, and in another embodiment s is 1. In one embodiment of the invention, R^2 is Ar-C_sH_{2s}- and s is 0, i.e., R^2 is the group Ar and the group D thus is the group N(Ar). In one embodiment, the divalent alkanediyl group C_sH_{2s} is a linear group. In one embodiment, a (C_1-C_7)-alkyl group representing R^2 is a (C_3-C_7)-alkyl group, in another embodiment a (C_3-C_6)-alkyl group. In one embodiment, a (C_3-C_7)-cycloalkyl group occurring in R^2 is a (C_3-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a (C_5-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Ar occurring in R^2 is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment from the series consisting of phenyl, thiophenyl, pyridinyl and pyrimidinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and thiophenyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl, pyridinyl and pyrimidinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, and in another embodiment a group Ar occurring in R^2 is phenyl, which groups all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Ar occurring in R^2 is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents, in

another embodiment it is optionally substituted by one or two identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one substituent, in another embodiment it is substituted by one, two or three identical or different substituents, in another embodiment it is substituted by one or two identical or different substituents, and in another embodiment it is substituted by one substituent. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar occurring in R^2, are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O- and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of halogen, in another embodiment from the series consisting of fluorine and chlorine, in another embodiment from the series consisting of fluorine, chlorine and methyl. In one embodiment of the invention, a $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl group occurring in R^2 is a $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl group, in another embodiment it is methyl.

Examples of groups Ar which can occur in R^2, and from any one or more of which a group Ar occurring in R^2 is chosen in one embodiment of the invention, are phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2,3-dichloro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2-chloro-6-fluoro-phenyl, 3,4,5-trifluoro-phenyl, 2-methyl-phenyl (o-tolyl), 3-methyl-phenyl (m-tolyl), 4-methyl-phenyl (p-tolyl), 2,3-dimethyl-phenyl, 2,4-dimethyl-phenyl, 2,5-dimethyl-phenyl, 2,6-dimethyl-phenyl, 3,4-dimethyl-phenyl, 2-ethyl-phenyl, 3-ethyl-phenyl, 4-ethyl-phenyl, 3-isopropyl-phenyl, 3-tert-butyl-phenyl, 4-tert-butyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-

trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-methoxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3-ethoxy-phenyl, 3-propoxy-phenyl, 3-isopropoxy-phenyl, 4-tert-butoxy-phenyl, 3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl, 5-chloro-2-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 5-fluoro-3-isopropoxy-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl, 3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl, 2,3-methylenedioxy-phenyl, 2,3-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3,4-methylenedioxy-phenyl, 3,4-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3-methylsulfanyl-phenyl, 3-ethylsulfanyl-phenyl, 3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, 3-methanesulfonyl-phenyl, 3-ethanesulfonyl-phenyl, 3-sulfamoyl-phenyl, 2-cyano-phenyl, 3-cyano-phenyl, 4-cyano-phenyl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 3-chloro-thiophen-2-yl, 4-chloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 4,5-dichloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-3-yl, 2,5-dichloro-thiophen-3-yl, 4-methyl-thiophen-2-yl, 5-methyl-thiophen-3-yl, 4,5-dimethyl-thiophen-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-chloro-pyridin-3-yl, 5-chloro-pyridin-2-yl, 6-chloro-pyridin-3-yl, 2-chloro-pyridin-4-yl, 2,6-dichloro-pyridin-3-yl, 6-methoxy-pyridin-3-yl, 2-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl.

In one embodiment of the invention, the group R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and chlorine, in another embodiment R^3 is hydrogen, and in another embodiment R^3 is (C_1-C_6)-alkyl. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_6)-alkyl group occurring in R^3 is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment it is methyl.

In one embodiment of the invention, the group R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O- and R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O-, in another embodiment from the series consisting of R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-, and in another embodiment R^{10} is R^{11}-O-.

In one embodiment, the group Het^2 which can occur in the group R^2, R^3, R^4 or R^{10}, is a saturated 4-membered to 6-membered, in another embodiment a 5-membered or 6-membered, in another embodiment a 5-membered, monocyclic heterocycle which, besides the ring nitrogen via which Het^2 is bonded, optionally comprises one further ring heteroatom chosen from the series nitrogen, oxygen and sulfur. In one embodiment, the group Het^2 which can occur in the group R^2, R^3, R^4 or R^{10}, does not comprise a further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded. In one embodiment, the group Het^2 which can occur in the group R^2, R^3, R^4 or R^{10} is selected from the series pyrrolidine, piperidine and morpholine. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^2 which can occur in group R^2, R^3, R^4 or R^{10}, is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment such a group Het^2 is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^2 which can occur in the group R^2, R^3, R^4 or R^{10}, are chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_4)-alkyl and HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment they are (C_1-C_4)-alkyl substituents, and in another embodiment they are HO- substituents.

In one embodiment of the invention, the group R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, (C_3-C_7)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and R^{14}, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{14} and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar and Het^3, in another embodiment from the series consisting of (C_3-C_7)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment R^{11} is hydrogen, in another embodiment R^{11} is R^{14}, and in another embodiment R^{11} is

Ar. In one embodiment, a group Ar representing R^{11} is phenyl which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Ar representing R^{11} is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one or two identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one substituent. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar representing R^{11}, are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl. In one embodiment, a $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl group representing R^{11} is a $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl group. In one embodiment, a group Het^3 representing R^{11} is a saturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, in another embodiment it comprises one ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen and oxygen, in another embodiment one ring heteroatom chosen from the series consisting of oxygen and sulfur, and in another embodiment it comprises one oxygen atom as ring heteroatom, wherein the heterocycle is bonded via a ring carbon atom and is optionally substituted by one, two, three or four, in another embodiment by one or two, identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl.

In one embodiment of the invention, the groups R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and R^{15}, in another embodiment from the series consisting of R^{15} and Ar, and in another embodiment they are identical or different groups R^{15}. In one embodiment, one of the groups R^{12} and R^{13} is chosen from the series consisting of R^{15} and Ar, and the other is a group R^{15}. In one embodiment, a group Ar representing R^{12} or R^{13} is phenyl which is optionally substituted by one or two, in another embodiment by one, identical or

different substituents chosen from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl, and in another embodiment it is unsubstituted phenyl.

In one embodiment of the invention, the (C_1-C_{10})-alkyl group representing the group R^{14} is a (C_1-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_7)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, in another embodiment a (C_4-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_4-C_7)-alkyl group, in another embodiment a (C_5-C_7)-alkyl group, in another embodiment a C_6-alkyl group, wherein all these alkyl groups are linear or branched as applies to alkyl groups in the compounds of the formula I in general, and are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, an alkyl group representing R^{14} is unsubstituted, and in another embodiment it is substituted by one, two, three or four, in another embodiment by one, two or three, in another embodiment by one or two, in another embodiment by one substituent as indicated.

In one embodiment, a (C_3-C_7)-cycloalkyl group occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is a (C_3-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment it is a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Ar occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is phenyl or an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and in another embodiment comprises one nitrogen atom as ring heteroatom and in the case of a 5-membered heterocycle one additional ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and in another embodiment a group Ar occurring as a substituent in an alkyl group representing R^{14} is chosen from phenyl, pyrazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein all these groups Ar are optionally

substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of optional substituents on a group Ar occurring as a substituent in an alkyl group representing R^{14} is one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar occurring as a substituent in an alkyl group representing R^{14}, are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, and in another embodiment they are $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl groups.

In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-membered heterocycle, in another embodiment a 5-membered or 6-membered heterocycle, which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} does not comprise any further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is saturated, in another embodiment it is unsaturated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment from the

series consisting of (C_1-C_4)-alkyl and oxo, and in another embodiment they are oxo substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one.

In one embodiment, a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} is a 4-membered to 6-membered heterocycle, in another embodiment a 5-membered or 6-membered heterocycle, which is saturated or unsaturated and comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} does not comprise any further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded. In one embodiment, a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} is saturated or comprises one double bond within the ring, and in another embodiment it is saturated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and oxo, in another embodiment from (C_1-C_4)-alkyl and oxo, in another embodiment they are oxo substituents, and in another embodiment they are (C_1-C_4)-alkyl substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it

is not greater than one, and in another embodiment no oxo substituents are present on such a group Het^1.

In one embodiment, a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is a saturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, and in another embodiment comprises one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom and is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of nitrogen and oxygen, in another embodiment from the series consisting of oxygen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms, and in another embodiment they are oxygen atoms. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, and in another embodiment they are oxo substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-

alkyl-NH-C(O)-, di((C$_1$-C$_4$)-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, Het^1, Het^3, di((C$_1$-C$_4$)-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, Het^1 and Het^3, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, Ar, Het^1 and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, Ar, Het^1, di((C$_1$-C$_4$)-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, Ar, di((C$_1$-C$_4$)-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl and Ar, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, di((C$_1$-C$_4$)-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, Het^1 and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, oxo, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, oxo and (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of HO-, oxo and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO- and (C$_3$-C$_7$)-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of HO- and Het^3, in another embodiment they are HO- substituents, and in another embodiment they are oxo substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one. In one embodiment, halogen atoms occurring as substituents on an alkyl group representing R^{14}, are chosen from the series consisting of fluorine and chlorine atoms, and in another embodiment they are fluorine atoms and, besides being substituted by an other substituents, in this latter embodiment an alkyl group representing R^{14} is thus optionally substituted by fluorine substituents as applies to alkyl groups in the compounds of the formula I in general.

Examples of groups which can represent R^{14}, and from any one or more of which R^{14} is chosen in one embodiment of the invention, are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, benzyl, 2-hydroxy-ethyl, 2-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-butyl, 2-hydroxy-2-methyl-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-butyl, 2-hydroxy-3-methyl-butyl, 2-hydroxy-2,3-dimethyl-butyl, 2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl, 2-ethyl-2-hydroxy-butyl, 2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butyl, 2-ethyl-2-hydroxy-3-methyl-butyl, 2-ethyl-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl, 2-cyclopropyl-2-hydroxy-ethyl, 2-cyclopropyl-2-hydroxy-propyl, 2-cyclopropyl-2-hydroxy-butyl, 2-oxo-propyl, 2-oxo-butyl, 3-methyl-2-oxo-butyl, 3,3-dimethyl-2-oxo-butyl, 2-cyclopropyl-2-oxo-ethyl.

In case the optionally substituted alkyl group representing R^{14}, including the examples of groups listed afore which can represent R^{14}, contains a chiral carbon atom, the compound of the formula I can be present with respect to this carbon atom in any of it stereoisomeric forms, i.e. in R configuration or in S configuration, or in the form of a mixture of the stereoisomeric forms in any ratio, for example as a mixture of the two stereoisomeric forms in a molar ratio of 1 : 1, as applies to all chiral carbon atoms in the compounds of the formula I. In one embodiment of the invention, the compound of the formula I has at a chiral carbon atom in R^{14} pure stereochemical configuration, either R configuration or S configuration, or essentially pure stereochemical configuration, for example with a molar ratio of the two configurations of 99 : 1 or greater.

In one embodiment of the invention, the $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl group representing the group R^{15} is a $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl group, in another embodiment a methyl group, wherein all these alkyl groups are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{15} is one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the alkyl group representing R^{15} is unsubstituted. In one

embodiment, the substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{15} are chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-.

In one embodiment of the invention, the (C_1-C_6)-alkyl group representing the group R^{16} is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment an ethyl group, in another embodiment a methyl group, wherein all these alkyl groups are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{16} is one or two, in another embodiment one. In one embodiment, an alkyl group representing R^{14} is unsubstituted, in another embodiment it is substituted by one or two identical or different substituents, in another embodiment it is substituted by one substituent. In one embodiment, the substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{15} are chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment they are HO- substituents, in another embodiment they are (C_1-C_4)-alkyl-O- substituents, and in another embodiment they are (C_1-C_2)-alkyl-O- substituents.

In one embodiment of the invention, the group R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, (C_3-C_7)-cycloalkyl and Het^3-C_uH_{2u}-, in another embodiment from the series consisting of (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, in another embodiment from the series consisting of R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, in another embodiment R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, and in another embodiment R^{30} is R^{31}. In one embodiment, u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2, in another embodiment from the series consisting of 0 and 1, in another embodiment from the series consisting of 1 and 2, in another embodiment u is 0, and in another embodiment u is 1. In one embodiment, R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}- and u is 0, i.e., in this embodiment R^{30} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of

nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the divalent alkanediyl group C_uH_{2u} is a linear group.

In one embodiment, the (C_3-C_7)-cycloalkyl group representing R^{30} is a (C_3-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a (C_5-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Het^3 occurring in R^{30} is a saturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, in another embodiment a saturated 5-membered or 6-membered heterocycle, in another embodiment a saturated 6-membered heterocycle, which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, and in another embodiment comprises one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom and is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in a group Het^3 occurring in R^{30} are chosen from the series consisting of nitrogen and oxygen, in another embodiment from the series consisting of oxygen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms, and in another embodiment they are oxygen atoms. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring in R^{30} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment a group Het^3 occurring in R^{30} is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring in R^{30} are chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment they are (C_1-C_4)-alkyl substituents.

In one embodiment of the invention, the (C_1-C_{10})-alkyl group representing R^{31} is a (C_1-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, in another embodiment a (C_4-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_5-C_8)-alkyl group, wherein all these alkyl groups are

optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{31} is one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, an alkyl group representing R^{31} is unsubstituted, and in another embodiment it is substituted by one, two or three, in another embodiment by one or two, in another embodiment by one substituent as indicated. In one embodiment, the optional substituents on an alkyl group representing R^{31} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, and in another embodiment they are $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl substituents. In one embodiment, halogen atoms occurring as substituents on an alkyl group representing R^{31}, are chosen from the series consisting of fluorine and chlorine atoms, and in another embodiment they are fluorine atoms and, besides being substituted by an other substituents, in this latter embodiment an alkyl group representing R^{31} is thus optionally substituted by fluorine substituents as applies to alkyl groups in the compounds of the formula I in general. In one embodiment, a $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl group occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{30} is a $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_5$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a cyclopropyl group.

In one embodiment of the invention, the group R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with

respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in an aromatic heterocycle representing R^{32} are chosen from the series consisting of nitrogen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms. In one embodiment, R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle as defined, in another embodiment R^{32} is a 6-membered monocyclic heterocycle as defined, in another embodiment R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, in another embodiment R^{32} is phenyl, and in another embodiment R^{32} is pyridinyl, all of which are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32}, in particular on a phenyl group, are chosen from the series the series consisting of from halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-S(O)$_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-S(O)$_2$-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-NH-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-S(O)$_2$-NH- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-S(O)$_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-S(O)$_2$-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-NH-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-NH-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, R^{33}, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, Het^1 and NC-, in

another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O- and NC-,

in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-S$(O)_2$-, H_2N-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-S$(O)_2$-, H_2N-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-S$(O)_2$-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-S$(O)_2$-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and R^{33}-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, R^{33} and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl and R^{33}, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl. In one embodiment, in case that substituents from the series consisting of $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, Het^1 and Ar-C(O)-NH- are present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32}, not more than two such substituents, in another embodiment not more than one such substituent, are present, either without any other substituents or together with any other substituents.

In one embodiment, a $(C_1$-$C_6)$-alkyl group occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is a $(C_1$-$C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_3)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_2)$-alkyl group, in another embodiment a methyl group. In one embodiment, a $(C_3$-$C_7)$-

cycloalkyl group occurring as a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is a $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl group, in another embodiment it is a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Ar occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is bonded via a ring carbon atom, and in another embodiment it is a phenyl group, which groups all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of optional substituents on a group Ar occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is one or two, in another embodiment one, and the optional substituents are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, and in another embodiment such a group Ar is unsubstituted.

In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, in another embodiment a 5-membered or 6-membered heterocycle, which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two further ring heteroatoms, in another embodiment one further ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} does not comprise any further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an

aromatic heterocycle representing R^{32} is saturated, in another embodiment it is unsaturated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment such a group Het^1 is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo, and in another embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents.

Examples of groups R^{32} from any one or more of which R^{32} is chosen in one embodiment of the invention, are phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2,3-dichloro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2-chloro-6-fluoro-phenyl, 3,4,5-trifluoro-phenyl, 2-methyl-phenyl (o-tolyl), 3-methyl-phenyl (m-tolyl), 4-methyl-phenyl (p-tolyl), 2,3-dimethyl-phenyl, 2,4-dimethyl-phenyl, 2,5-dimethyl-phenyl, 2,6-dimethyl-phenyl, 3,4-dimethyl-phenyl, 2-ethyl-phenyl, 3-ethyl-phenyl, 4-ethyl-phenyl, 3-isopropyl-phenyl, 3-tert-butyl-phenyl, 4-tert-butyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-methoxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3-ethoxy-phenyl, 3-propoxy-phenyl, 3-isopropoxy-phenyl, 4-tert-butoxy-phenyl, 3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl, 5-chloro-2-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 5-fluoro-3-isopropoxy-phenyl, 2-fluoro-3-

trifluoromethoxy-phenyl, 4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl, 3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl, 2,3-methylenedioxy-phenyl, 2,3-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3,4-methylenedioxy-phenyl, 3,4-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3-methylsulfanyl-phenyl, 3-ethylsulfanyl-phenyl, 3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, 3-methanesulfonyl-phenyl, 3-ethanesulfonyl-phenyl, 3-sulfamoyl-phenyl, 2-cyano-phenyl, 3-cyano-phenyl, 4-cyano-phenyl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 3-chloro-thiophen-2-yl, 4-chloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 4,5-dichloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-3-yl, 2,5-dichloro-thiophen-3-yl, 4-methyl-thiophen-2-yl, 5-methyl-thiophen-3-yl, 4,5-dimethyl-thiophen-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-chloro-pyridin-3-yl, 5-chloro-pyridin-2-yl, 6-chloro-pyridin-3-yl, 2-chloro-pyridin-4-yl, 2,6-dichloro-pyridin-3-yl, 6-methoxy-pyridin-3-yl, 2-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl.

In one embodiment of the invention, the group R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which is chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in an aromatic heterocycle representing R^{33} are chosen from the series consisting of nitrogen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms. In one embodiment, R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle as defined, in another embodiment from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment R^{33} is a 6-membered monocyclic heterocycle as defined, in another embodiment it is an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, in another

embodiment R^{33} is phenyl, and in another embodiment R^{33} is pyridinyl, all of which are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{33} is one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{33}, are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl$)N\text{-}S(O)_2$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl$)N\text{-}S(O)_2$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O- and NC-, are chosen from the series the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl. In one embodiment, a $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl group occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{33} is a $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1\text{-}C_3)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl group, in another embodiment a methyl group. In one embodiment, a $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl group occurring as a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is a $(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3\text{-}C_5)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3\text{-}C_4)$-cycloalkyl group, in another embodiment it is a cyclopropyl group.

In one embodiment of the invention, the group R^{40} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment R^{40} is hydrogen. In

case R^{30} and R^{40} are different and the carbon atom carrying R^{30} and R^{40} thus is chiral, in one embodiment of the invention the compound of the formula I has at this carbon atom pure stereochemical configuration, either R configuration or S configuration, or essentially pure stereochemical configuration, for example with a molar ratio of the two configurations of 99 : 1 or greater. In case R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}- and u is 0, i.e. R^{30} is phenyl or an aromatic heterocycle as defined, R^{40} is hydrogen and R^{50} is hydrogen, in one embodiment of the invention the compound of the formula I has at the carbon atom carrying R^{30} and R^{40} pure S configuration, or essentially pure S configuration, for example with a molar ratio of S configuration to R configuration of 99 : 1 or greater.

In case R^{30} and R^{40} together are a divalent group $(CH_2)_x$, the two groups R^{30} and R^{40} together with the carbon atom carrying them form a cycloalkane ring chosen from cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane, which carries the moieties -C(O)-NH and -C(R^{50})(R^{60})-G depicted in formula I on the same ring carbon atom. In one embodiment of the invention, the number of (C_1-C_4)-alkyl substituents which are optionally present on the group $(CH_2)_x$, is one, two, three or four, in another embodiment one or two, and in another embodiment no alkyl substituents are present on the group $(CH_2)_x$. In one embodiment, a (C_1-C_4)-alkyl group occurring as a substituent on the group $(CH_2)_x$ is a methyl group. In one embodiment, the integer x is chosen from the series consisting of 2, 4 and 5, in another embodiment from 4 and 5, in another embodiment x is 2, and in another embodiment x is 4. In one embodiment of the invention, R^{30} and R^{40} together cannot be $(CH_2)_x$, and in this embodiment R^{30} and R^{40} thus only have their other meanings as defined.

In one embodiment of the invention, the group R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and HO-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and HO-, and in another embodiment R^{50} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, the group R^{60} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_3)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_2)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment R^{60} is hydrogen. In one embodiment of the invention, R^{50} and R^{60} both are hydrogen. In case R^{50} and R^{60} are different and the carbon atom carrying R^{50} and R^{60} thus is chiral, in one embodiment of the invention the compound of the formula I has at this carbon atom pure stereochemical configuration, either R configuration or S configuration, or essentially pure stereochemical configuration, for example with a molar ratio of the two configurations of 99 : 1 or greater.

In case R^{50} and R^{60} together are a divalent group $(CH_2)_y$, the two groups R^{50} and R^{60} together with the carbon atom carrying them form a cycloalkane ring chosen from cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane, which carries the moieties $-C(R^{30})(R^{40})-$ and G depicted in formula I on the same ring carbon atom. In one embodiment of the invention, the number of $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents which are optionally present on the group $(CH_2)_y$, is one, two, three or four, in another embodiment one or two, and in another embodiment no alkyl substituents are present on the group $(CH_2)_y$. In one embodiment, a $(C_1$-$C_4)$-alkyl group occurring as a substituent on the group $(CH_2)_y$ is a methyl group. In one embodiment, the integer y is chosen from the series consisting of 2, 4 and 5, in another embodiment from 4 and 5, in another embodiment y is 2, and in another embodiment y is 4. In one embodiment of the invention, R^{50} and R^{60} together cannot be $(CH_2)_y$, and in this embodiment R^{50} and R^{60} thus only have their other meanings as defined. In one embodiment of the invention, R^{50} and R^{60} together cannot be $(CH_2)_y$ if simultaneously R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$.

In one embodiment of the invention, the group R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_3)$-alkyl, in another embodiment from the series

consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment R^{71} is hydrogen, in another embodiment R^{71} is (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment R^{71} is (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment R^{71} is (C_1-C_3)-alkyl, and in another embodiment R^{71} is (C_1-C_2)-alkyl, wherein all these alkyl groups are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{71} is one or two, in another embodiment it is one, in another embodiment an alkyl group representing R^{71} is unsubstituted. In one embodiment, substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{71} are (C_1-C_6)-alkyl-O- substituents, in another embodiment (C_1-C_4)-alkyl-O- substituents, in another embodiment (C_1-C_3)-alkyl-O- substituents, in another embodiment (C_1-C_6)-alkyl-C(O)-O- substituents, in another embodiment (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-O- substituents, in another embodiment (C_1-C_3)-alkyl-C(O)-O- substituents.

In one embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl –CH_2-(CH_2)$_b$-(C_3-C_6)-cycloalkyl and -(CH_2)$_b$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, (C_1-C_6)-alkyl-O- and (C_1-C_6)-alkyl-C(O)-O-, NC-, N((C_1-C_4)-alkyl)$_2$ and b is 0, 1 or 2 and the group R^{73} is chosen from the series consisting hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl. In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-.

In another embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_6)-cycloalkyl, Het^4 and –CH_2-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, (C_1-C_6)-alkyl-O- and

$(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and the group R^{73} is chosen from the series consisting hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl.

In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-.

In one embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl and $-CH_2$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and the group R^{73} is chosen from the series consisting hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl.

In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, which contain no further ring heteroatoms, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-.

In one embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, 2, 2-dimethyl-butane-3yl, 2, 2-dimethyl-propane-3yl, pentan-3yl, propane-2yl, 2-methyl-propane-2yl, butane-1yl, butane-2yl, 2-methyl-butane-3yl, 2-methyl-butane-2-yl, $-CH_2CHF_2$, $-CHCF_3$, CH_2CN, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2$-CH_2OH, $CH(C_2H_5)CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and $-CH_2$-Het^4 and the group R^{73} is hydrogen.

In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form pyrrolidine, which is optionally substituted by HO-.

In another embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, where alkyl is substituted by one or more times by HO- and the group R^{73} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, the groups R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl. In one embodiment, one of the groups R^{72} and R^{73} is hydrogen and the other is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen an methyl, and in another embodiment both groups R^{72} and R^{73} are hydrogen.

In one embodiment of the invention the group Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;
In another embodiment the group Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;
In another embodiment the group Het^4, independently of each other group Het^4, is a unsaturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;
In another embodiment the group Het^4, independently of each other group Het^4, is selected from 1, 2-oxadiazolyl, tetrazlolyl, pyrazolyl, furanyl, pyridinyl, pyriminyl, which is optionally substituted by methyl.

In one embodiment of the invention, a group Ar in any occurrence in the compounds of the formula I, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which is chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and which is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment Ar is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment Ar is chosen from the series consisting of phenyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and thiophenyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, in another embodiment a group Ar is phenyl, and in another embodiment a group Ar is pyridinyl, wherein the phenyl and all heterocycles are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Ar, independently of each other group Ar, is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment a group Ar is unsubstituted.

In one embodiment, in case that substituents from the series consisting of –CH=CH-CH=CH-, -O-CH_2-CH_2-O-, -N((C_1-C_3)-alkyl)-CH=CH-, -O-CH_2-O- and -O-CF_2-O- are present on a group Ar which is phenyl, not more than two such substituents, in another embodiment not more than one such substituent, are present, either without any other substituents or together with any other substituents. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar, independently of each other group Ar, are chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-(C_1-C_6)-alkyl, Het4, -(CH_2)$_x$-phenyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_3-C_7)-cycloalkyl-(CH_2)$_x$-O-, -CF_3, -CO-(C_1-C_6)-alkyl, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, -CO-$NR^{12}R^{13}$, CO-Het^2, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$- and NC-;

in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- and NC-, in another

embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl.

A subject of the invention are all compounds of the formula I wherein any one or more structural elements such as groups, substituents and numbers are defined as in any of the specified embodiments or definitions of the elements or have one or more of the specific meanings which are mentioned herein as examples of elements, wherein all combinations of one or more specified embodiments and/or definitions and/or specific meanings of the elements are a subject of the present invention. Also with respect to all such compounds of the formula I, all their stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in any ratios, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them, are a subject of the present invention.

As an example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I may be mentioned wherein

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

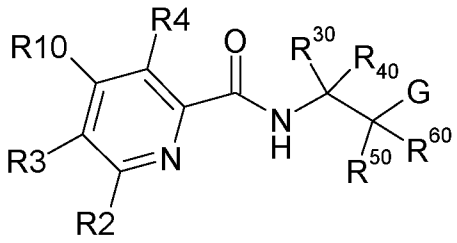
R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-S(O)$_m$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-S(O)$_2$-, H_2N-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;
R^{40} is hydrogen.

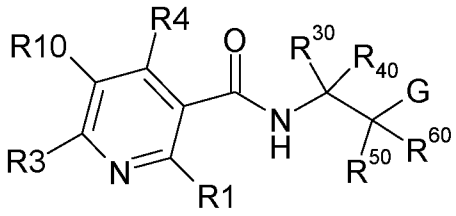
As another such example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I may be mentioned wherein
G is R^{71}-O-C(O)-;
R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is 0;
R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;
R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;
R^{40} is hydrogen.

As another such example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I may be mentioned wherein
R^{50} is hydrogen;
R^{60} is hydrogen.

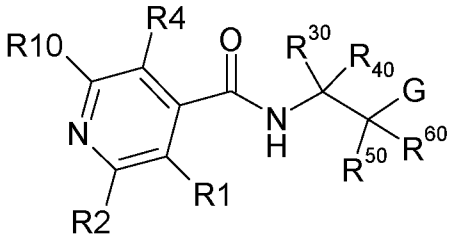
As another such example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I may be mentioned wherein formula I is selected from the series of subformulae I-1 to I-7



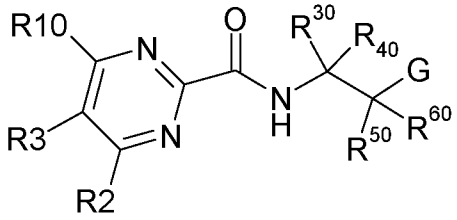
I-1



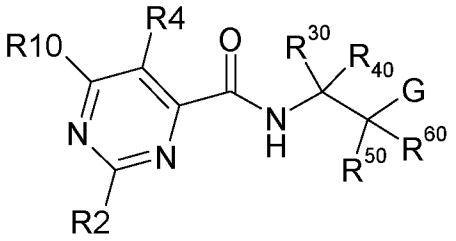
I-2



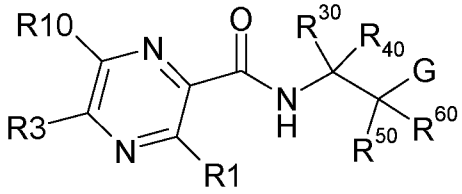
I-3



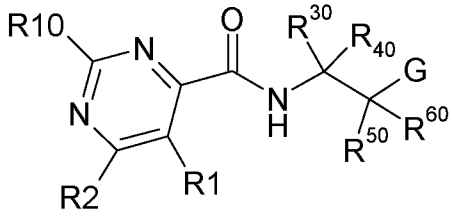
I-4



I-5

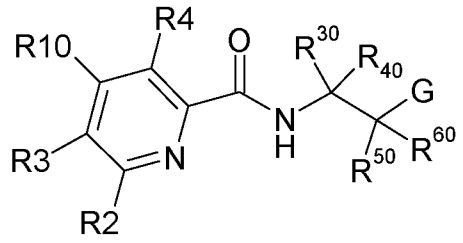


I-6



I-7

As another such example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I-1



I-1

wherein

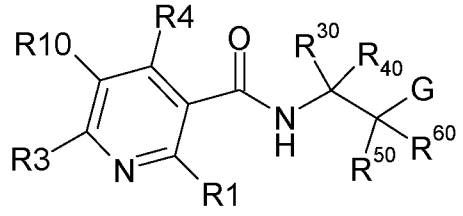
R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{11}-O-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-; preferred HO- and(C_1-C_6)-alkyl

R^4 is hydrogen;

R^{10} is hydrogen;

As another such example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I-1



I-2

wherein

R^1 is hydrogen;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$-, Phenyl C_sH_{2s}-$(O)_t$-, Het^4-$(O)_t$-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O- and NC-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3 and wherein t is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^4 is hydrogen;

R^{10} is chosen from the series consisting hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, HO-, $-NR^{12}R^{13}$, Het^2, phenyl-C_sH_{2s}-$(O)_t$-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3 and wherein t is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

A subject of the invention also is a compound of the formula I which is chosen from any of the specific compounds of the formula I which are disclosed herein, or is any one of the specific compounds of the formula I which are disclosed herein, irrespective thereof whether they are disclosed as a free compound and/or as a specific salt, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, wherein the compound of the formula I is a subject of the invention in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio. For example, a subject of the invention is a compound of the formula I which is chosen from

(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(6-Chloro-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[3-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[4-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dichloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-o-Tolyl-3-[(6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-

phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-

propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-o-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,2'-dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3'-Fluoro-3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3'-fluoro-3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrazin-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

3-Biphenyl-4-yl-3-[(6-chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(6-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3,5-Diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

3-Biphenyl-4-yl-3-[(3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid

(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-quinoline-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(6-Methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid.

For example, also a subject of the invention is a compound of the formula I which is chosen from

(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-o-Tolyl-3-[(6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-({6-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(2,6-Dimethoxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[3-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[4-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dichloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-({5-Methoxy-6-[3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-naphthalen-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrazin-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-naphthalen-2-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

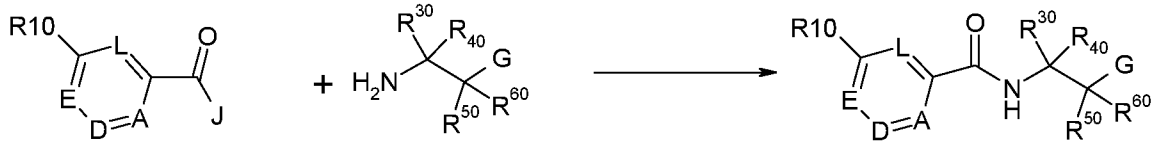
(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

or which is any one of these compounds, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, wherein the compound of the formula I is a subject of the invention in any of its stereoisomeric

forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, unless a specific stereoisomeric form is specified with respect to any carbon atoms in the respective compound.

Another subject of the present invention are processes for the preparation of the compounds of the formula I which are outlined below and by which the compounds are obtainable. For example, the preparation of the compounds of the formula I can be carried out by reacting a compound of the formula II with a compound of the formula III with formation of an amide bond. Various synthetic methods for the formation of the amide bond are described in C. A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 61 (2005), 10827-10852, for example.

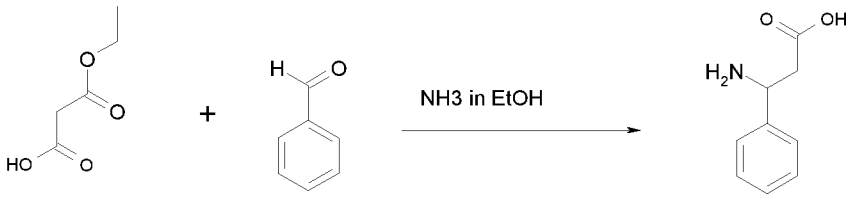
In general the compounds described in this patent are synthesized according to the general scheme:



II III I

The formation of the amide bond between the carboxylic acid and the ß-amino-acid can be done by the use of coupling agents well known to a person skilled in the art and described for example in Tetrahedron (2005), 61(46), 10827-10852. As alternatives instead of a carboxylic acid a carboxylic acid chloride and instead of the free ß-amino acid a ß-amino acid ester, especially methyl- or ethylester, may be used.

The ß-amino-acids used within this work are either commercially available or prepared by methods described for example in JACS 1935, 1279 or by Rhodionow in Chem. Abstr. 1953, 1051. The Rhodionow scheme is depicted below:



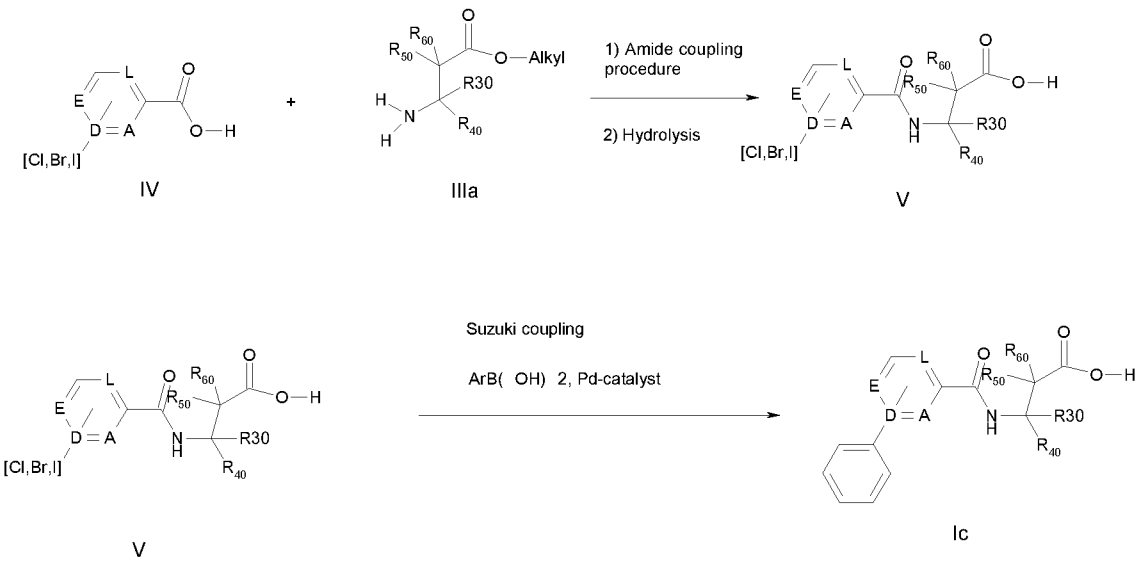
Enantiopure ß-amino acids can either be obtained commercially or prepared from the racemic material by procedures described in Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2006, 1941.

A general procedure for the coupling process using heterocyclic carboxylic acids is described below. The used carboxylic acids are commercially available.

Procedure A

0.25 mmol of the carboxylic acid is weighed into a reaction vial, 1.25 mmol N-ethyl morpholine in 1 ml DMF is added, followed by 0.245 mmol TOTU in 0.5 ml DMF. The mixture is allowed to react for 30 min at RT. 0.275 mmol of the amino acid suspended in 0.5 ml DMF is added, the vial is closed with a screw cap and shaken over night at RT. 0.2 ml TFA is added, the solution is filtered through syringe filters and directly submitted to prep HPLC.
Yield of the products: Between 5% and 80%

Another general procedure consists of the synthesis of amino acid derivatives with a functional group suitable for a subsequent Suzuki reaction as shown below.



The synthetic steps are described below in more detail:

Step 1: Esterification of ß-amino acids

Synthesis of (S)-3-Amino-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

5,0g (27,3mmol) (S)-3-Amino-3-(2-fluorophenyl)-propionic acid are suspended in 27ml Methyl-THF and 16ml ethanol and heated to 80°C

2,45ml (4,02; 33,8mml; 1,24 eq) SOCl2 are added and the resulting mixture is stirred for 2,5h at 80°C. The mixture is allowed to reach RT and stirred overnight.

The solvent is evaporated in vacuo and 9,2g of crude material is obtained, which is washed several times with diisopropylether to obtain 6,34g of pure material (Yield: 94%).

According to this procedure the following derivatives have been prepared:

(S)-3-Amino-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

(S)-3-Amino-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-Amino-3-p-tolyl-propionic acid ethyl ester

Step 2: Coupling of products from 1 to heterocyclic carboxylic acids substituted with chlorine or bromine atoms:

Synthesis of (S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

4,87g (21mmol) 6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carboxylic acid and 4,17g (25,2 mmol, 1,2eq) CDI are suspended in 54ml Me-THF and heated to 50°C. After stirring for 3,5h at this temperature the mixture is cooled to 0°C in an ice bath and 3,39ml (24,2, 1,15eq) triethyl-amine is added. After that 6,1g (23,1 mmol, 1,1eq)of (S)-3-Amino-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid ethyl ester are added within 20 minutes and the resulting mixture is allowed to reach RT and stirred overnight.

50 ml water is added, the phases are separated and the organic phase is washed several times with 50ml of saturated NaHCO3 solution followed by 50ml of 1N HCl solution. The organic phase is evaporated in vacuo and 8,43g of product are obtained. Yield: 89%.

According to this procedure the following derivatives have been prepared:

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(5-Bromo-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(2-Chloro-6-methoxy-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(2-Chloro-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

(S)-3-[(6-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester

Step 3: Hydrolysis of products from step 2:

Synthesis of (S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

8,03g (20,21mmol) (S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid ethyl ester are dissolved in 15,2 ml (30,32 mmol, 1,5eq) 2N NaOH solution and stirred at 50°C for 9hours. The resulting mixture is stirred overnight at RT.

105ml water and 30ml isopropanol are added and the pH is adjusted to pH = 3,0 with 2N HCl. The precipitate is separated and dried in vacuo to deliver 3,74g of product (Yield: 50%).

According to this procedure the following derivatives have been prepared:

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Bromo-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(2-Chloro-6-methoxy-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(2-Chloro-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

Procedures for Suzuki couplings:

General Procedure B

Synthesis of (S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid (Example 263)

50mg (0,12 mmol) of (S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid are dissolved in 3 ml of DMF, 120mg (0,16mmol, 1,35eq) phenylboronic acid,10mg of bis(triphenylphosphine)palladium(II)chloride as catalyst and 1ml of 1N Na2CO3 solution are added and the resulting mixture is

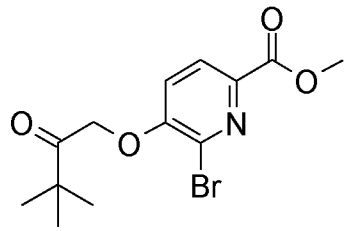
heated to 100°C for 6 hours. The mixture is filtrated via a pad of celite and subjected to preparative HPLC chromatography to yield 15mg (31%) of product.

General Procedure C

Synthesis of (S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-phenyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid (Example 353)

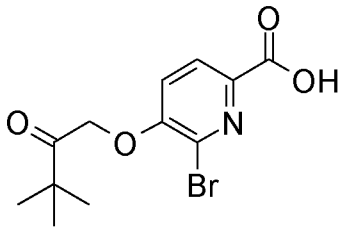
To a solution of 50mg (0,13mmol) of (S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid in 3 ml of DMF are added: 25mg (0,21mmol, 1,5eq) phenylboronic acid, 60mg Na2CO3 (0,56mmol, 4,2 eq) and 10mg (0,13eq) DI-MICRO-CHLOROBIS[2-[(DIMETHYLAMINO)METHYL]PHENYL-C,N]DIPAL as catalyst. After the addition of 1ml of water the resulting mixture is heated to 100°C for 6 hours, the reaction is filtered via a pad of celite and the resulting solution subjected to preparative HPLC chromatography yielding 16mg of product (Yield: 29%).

Synthesis of 6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester



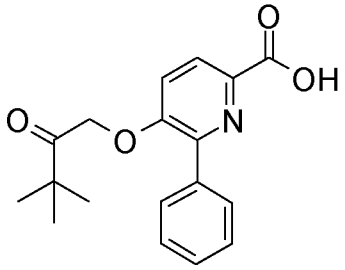
3,85g (21.55mmol) of 1-bromopinacolone are added to 6-Bromo-5-hydroxy-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (5,0g, 21.55mmol) and Cesium carbonate (21.06g, 64,65 mmol) in 100ml of acetone and the resulting mixture is stirred overnight at room temperature. The mixture is filtrated, the solvent removed in vacuo and the crude product obtained (6g, 84% yield) is used in the next step without further purification

Synthesis of 6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carboxylic acid



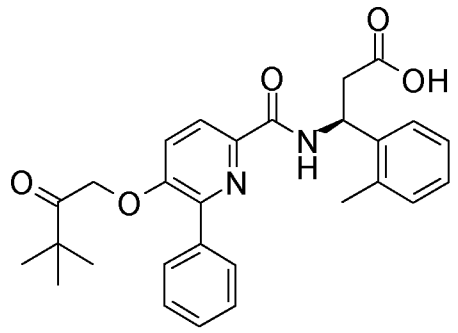
6g (18,17mmol) of 6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester are dissolved in 80ml of MeOH and 36,34ml of 1N NaOH (2Eq) are added and the resulting mixture is stirred overnight. The solvent is removed in vacuo, the residue taken up in a mixture of 60ml CH2Cl2 and 40ml 1N HCl and the organic phase is separated and dried over Na2SO4. The solvent is removed in vacuo and the crude product is used in the next step without further purification (5.0g, 73% yield)

Synthesis of 5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carboxylic acid



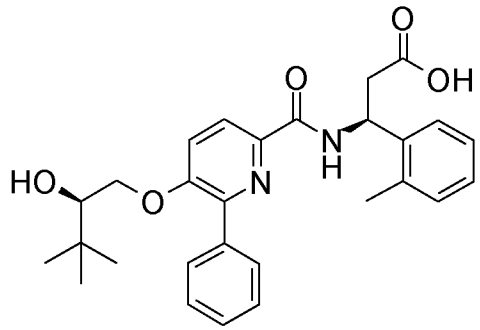
3.4g (10.7mmol) of 6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carboxylic acid and 1.5g (12.34 mmol) of phenylboronic acid are heated together with cesium carbonate (5,22g, 16.02 mmol) and dichlorobis(triphenylphosphinepalladium(II) chloride (750mg, 0.1mol%) in 180ml of DMF and 70ml of water at 100°C for 24 hours. The solvent is evaporated in vacuo and the residue subjected to HPLC chromatography yielding 450mg of product (13%)

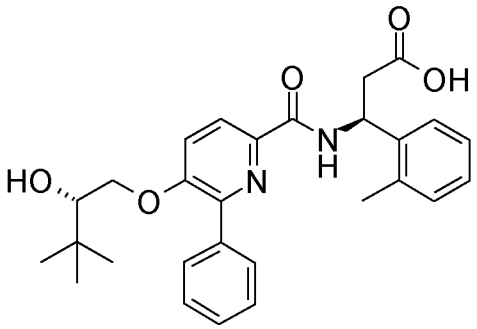
Synthesis of (S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carboxylic acid (300mg, 0,96mmol) are dissolved in 5 ml of DMF, triethylamine (194mg, 1.914mmol), TOTU (345mg, 1,053mmol) and (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid are added and the resulting mixture is stirred overnight at RT. The solvent is removed in vacuo and the residue subjected to HPLC chromatography delivering 180mg (40%) of product.

Synthesis of (S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid and (R)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid





(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (135mg, 0,284mmol) are dissolved in 5 ml of MeOH and 12.5mg (0,330mmol) of NaBH4 are added at 0°C. The mixture is allowed to reach RT, stirring continued for 4 hours and the reaction was quenched with water and 1N HCl. (10ml each). After extraction with ethylacetat the solvent is removed in vacuo and the residue subjected to HPLC chromatogrophy: Both diastereomers shown

above were isolated, the R configuration on the chiral alcohol carbon was arbitrarily assigned to the diastereomer with the shorter retention time on the HPLC column.

The groups A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group J in the compounds of the formula II can be HO- (hydroxy), i.e. the compound of the formula II can thus be a carboxylic acid, or another group which can be replaced by the group NH in the compound of the formula III in a substitution reaction, for example an aryloxy group such as optionally substituted phenoxy or an alkyloxy group such as a (C_1-C_4)-alkyl-O- group, for example a (C_1-C_3)-alkyl-O- group like methoxy or ethoxy, or halogen, for example chlorine or bromine, and the compound of the formula II can thus be a reactive ester like an aryl ester or alkyl ester, for example a methyl ester or ethyl ester, or an acid halide, for example an acid chloride or acid bromide, of the respective carboxylic acid. The compounds of the formulae II and III can also be employed, and the compounds of the formula I obtained, in the form of a salt, for example an acid addition salt such as an hydrohalide, for example a hydrochloride, of the compound of the formula III and/or an alkaline metal salt, for example a sodium salt, of a compound of the formula II in which J is HO-. Likewise, in all other reactions in the preparation of the compounds of the formula I, including the preparation of starting compounds, compounds can also be employed and/or products obtained in the form a salt.

In case a compound of the formula II is employed in which J is HO-, the carboxylic acid group HO-C(O)- is generally activated in situ by means of a customary amide coupling reagent or converted into a reactive carboxylic acid derivative which can be prepared in situ or isolated. For example, the compound of the formula II in which J is HO- can be converted into an acid halide, such as the compound of the formula II in which J is chlorine or bromine, by treatment with thionyl chloride, phosphorus pentachloride, phosphorus tribromide or oxalyl chloride, or treated with an alkyl

chloroformate like ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate to give a mixed anhydride. In a favorable method for the conversion into the acid chloride, the acid is treated with oxalyl chloride in the presence of a catalytic amount of an amide such as N,N-dimethylformamide in an inert solvent such as a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon or an ether, at temperatures from about 0 °C to about 60 °C, for example at room temperature. Customary amide coupling reagents which can be employed, are propanephosphonic anhydride, N,N'-carbonyldiazoles like N,N'-carbonyldiimidazole (CDI), carbodiimides like 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), carbodiimides together with additives like 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), uronium-based coupling reagents like O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) or O-(cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), and phosphonium-based coupling reagents like (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) or bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBroP).

The reaction conditions for the preparation of the compounds of the formula I from compounds of the formulae II and III depend on the particulars of the specific case, for example the meaning of the group J or the employed coupling reagent, and are familiar to a skilled person in view of the general knowledge in the art. For example, in case a compound of the formula II in which J is alkyl-O-, like methoxy or ethoxy, is reacted with a compound of the formula III, generally the reaction is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon like benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether like tetrahydrofuran (THF), 2-methyltetrahydrofuran, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or dimethoxyethane (DME), or a mixture of solvents, at elevated temperatures, for example at temperatures from about 40 °C to about 140 °C, in particular at temperatures from about 50 °C to about 120 °C, for

example at about the boiling temperature of the solvent. In case a compound of the formula II in which J is halogen, like chlorine or bromine, is reacted with a compound of the formula III, generally the reaction is likewise carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon or ether like the aforementioned ones, an ester like ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile like acetonitrile, or water, or a mixture of solvents including a mixture of water and an organic solvent which is miscible or immiscible with water, at temperatures from about -10 °C to about 100 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 80 °C, for example at about room temperature. Favorably, the reaction of a compound of the formula II in which J is halogen with a compound of the formula III is carried out in the presence of a base such as a tertiary amine, like triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine (EDIA), N-methylmorpholine, N-ethylmorpholine or pyridine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate, like sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate.

In case a compound of the formula II in which J is HO- is reacted with a compound of the formula III and the carboxylic acid group is activated by means of an amide coupling reagent such as, for example, a carbodiimide or TOTU, the reaction is generally carried out under anhydrous conditions in an inert aprotic solvent, for example an ether like THF, dioxane or DME, an amide like N,N-dimethylformamide (DMF) or N-methylpyrrolidone (NMP), at temperatures from about -10 °C to about 40 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 30 °C, for example at room temperature, in the presence of a base such as a tertiary amine, like triethylamine, EDIA, N-methylmorpholine or N-ethylmorpholine. In case the compound of the formula III is employed in the form of an acid addition salt in the reaction with the compound of the formula II, usually a sufficient amount of a base is added in order to liberate the free compound of the formula III.

As indicated above, during the formation of the amide bond between the compounds of the formulae II and III functional groups in the compounds of the formulae II and III can be present in protected form or in the form of a precursor group. Depending on the particulars of the specific case, it may be necessary or

advisable for avoiding an undesired course of the reaction or side reactions to temporarily block any functional groups by protective groups and remove them later, or to let functional groups be present in the form of a precursor group which is later converted into the desired final group. This applies correspondingly to all reactions in the course of the synthesis of the compounds of the formula I including the synthesis of intermediates, starting compounds and building blocks. Respective synthetic strategies are commonly used in the art. Details about protective groups and their introduction and removal are described in P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, for example. Examples of protective groups which may be mentioned, are benzyl protective groups which may occur in the form of benzyl ethers of hydroxy groups and benzyl esters of carboxylic acid groups from which the benzyl group can be removed by catalytic hydrogenation in the presence of a palladium catalyst, tert-butyl protective groups which may occur in the form of tert-butyl esters of carboxylic acid groups from which the tert-butyl group can be removed by treatment with trifluoroacetic acid, acyl protective groups which may be used to protect hydroxy groups and amino groups in the form of esters and amides and which can be cleaved by acidic or basic hydrolysis, and alkyloxycarbonyl protective groups which may occur in the form of tert-butoxycarbonyl derivatives of amino groups which can be cleaved by treatment with trifluoroacetic acid. Undesired reactions of carboxylic acid groups, for example the carboxylic acid group present in the compound of the formula III in case G is a carboxylic acid group in the desired compound of the formula I, can also be avoided by employing them in the reaction with the compounds of the formula II in the form of other esters, for example in the form of alkyl esters like the methyl or ethyl ester which can be cleaved by hydrolysis, for example by means of an alkaline metal hydroxide like sodium hydroxide or lithium hydroxide. As examples of a precursor group, the cyano group (NC-, N≡C-) may be mentioned which can be converted into a carboxylic acid group, a carboxylic acid ester group and a carboxamide group under hydrolytic conditions or into a aminomethyl group by reduction, and the nitro group which can be converted into an amino group by reduction, for example by catalytic hydrogenation or by reduction with sodium dithionite, for example. A further example of a precursor group is an

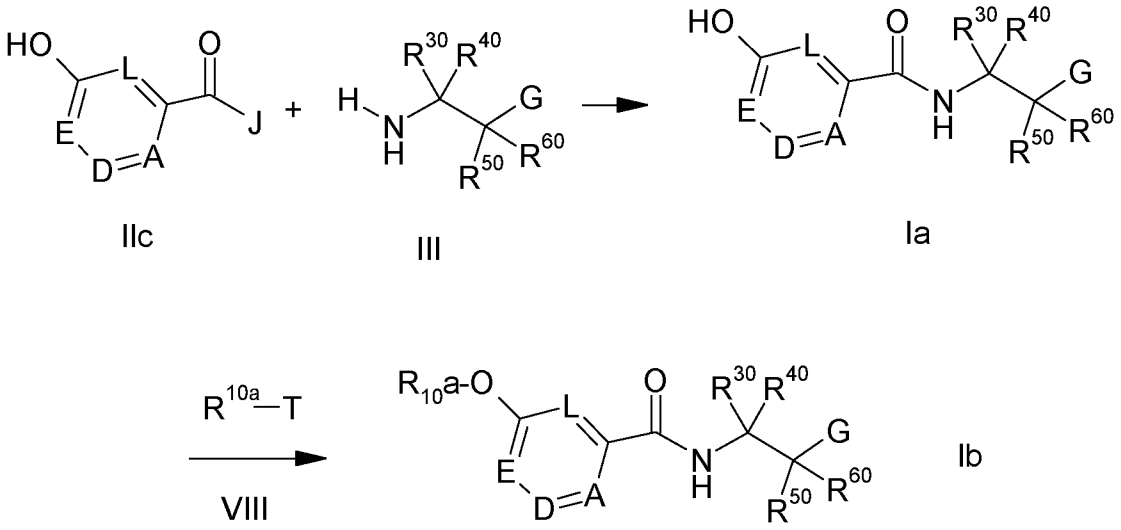
oxo group, which may initially be present in the course of the synthesis of compounds of the formula I containing a hydroxy group, and which can be reduced, for example with a complex hydride such as sodium borohydride, or reacted with an organometallic compound, for example a Grignard compound. If any protective groups or precursor groups are present in the compounds of the formulae II and III and the direct product of the reaction is not yet the desired final compound, the removal of the protective group or conversion into the desired compound can in general also be carried out in situ.

The starting compounds for the synthesis of the compounds of the formula I can generally be prepared according to procedures described in the literature or analogously to such procedures, or are commercially available.

The β-amino acids and derivatives of the formula III are commercially available or can be synthesized by well-known standard methods, or analogously to such methods, from readily available starting compounds. For example, for the preparation of β-amino acids and their alkyl esters of the formula III in which R^{50} and R^{60} are hydrogen, can carbonyl compounds of the formula R^{30}-C(O)-R^{40}, in particular aldehydes of the formula R^{32}-C(O)-H, be reacted with malonic acid mono-ethyl ester and ammonia in the presence of a base such as an alkaline metal hydroxide like potassium hydroxide in a solvent such as an alcohol like ethanol, as described in V. M. Rodionov et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (1952), 696-702 (Chem. Abstr. 47 (1953), abstr. no. 61888), or ammonia added to the double bond in the condensation product of the carbonyl compound with malonic acid or diethyl malonate and in the case of the condensation product with diethyl malonate the reaction product treated with an acid such as hydrochloric acid, as described in V. Scudi, J. Am. Chem. Soc. 57 (1935), 1279; or M. K. Tse et al., Chem. Eur. J. 12 (2006), 1855-1874, and in the obtained product an ester group hydrolyzed to the carboxylic acid, or a carboxylic acid group esterified, respectively, as desired and outlined above. Enantiomerically pure such compounds of the formula III, for example, can be obtained from the racemic compounds by crystallization of a salt with an optically active acid, such as tartaric acid, by stereoselective enzymatic or

microbial degradation, for example as described in the mentioned article by M. K. Tse et al., or in J. Mano et al., Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 70 (2006), 1941-1946. In another strategy for the synthesis of such compounds, in particular compounds in which R^{40}, R^{50} and R^{60} are hydrogen and R^{30} is R^{32}, the respective 3-substituted acrylic acid, which can be obtained from the corresponding aldehyde, is converted into the acid chloride, for example with oxalyl chloride, and the acid chloride converted with an alcohol into an ester, for example into the tert-butyl ester using tert-butanol, and the amino group is then introduced by reaction with the lithium salt of an optically active amine, for example the lithium salt of (R)-(+)-N-benzyl-N-(1-phenylethyl)amine, and in the obtained 3-substituted tert-butyl 3-(N-benzyl-N-(1-phenylethyl)amino)propionate the benzyl group and the phenylethyl group is cleaved off by means of catalytic hydrogenation (cf. S. G. Davies et al., Tetrahedron: Asymmetry 2 (1991), 183-186); S. G. Davies et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1129-1139).

The introduction of the structural moieties of the compounds of the formula in the course of the synthesis can also occur in another order than outlined above. For example, in the case of compounds of the formula I in which R^{10} is another group than hydroxy, instead of preparing a compound of the formula II which contains the group R^{10} and reacting it with a compound of the formula III, also a compound of the formula IIc, which specifically comprises a hydroxy group in place of the group R^{10}, can be reacted with a compound of the formula III, and the obtained compound of the formula Ia then modified on the hydroxy group by reaction with a compound of the formula VIII to give a compound of the formula I in which R^{10} is different from hydroxy, i.e. a compound of the formula Ib. At the end, like in the compounds of the formula I when prepared as outlined above, any protective groups in the compounds of the formula Ib may still be deprotected and/or precursor group converted into the final groups.



The groups A, D, E, L, G, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae Ia, Ib and IIc are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group J in the compounds of the formula IIc is defined as in the compounds of the formula II. The group R^{10a} in the compounds of the formula Ib is defined as in the compounds of the formulae IIb and VIII. The explanations given above on the reaction of the compounds of the formulae II and III and the reaction of the compounds of the formulae IIa and VIII apply correspondingly to the reaction of the compounds of the formulae IIc and III and the reaction of the compounds Ia and VIII, respectively.

For obtaining further compounds of the formula I, various transformations of functional groups can be carried out under standard conditions in compounds of the formula I or intermediates or starting compounds of the synthesis of the compounds of the formula I. For example, a hydroxy group, including a hydroxy group representing R^{10} in a compound of the formula I, can be etherified, as outlined above, for example by alkylation with a halogen compound, for example a bromide or iodide, in the presence of a base such an alkali metal carbonate like potassium carbonate or cesium carbonate in an inert solvent such as an amide like DMF or NMP or a ketone like acetone or butan-2-one, or with the respective alcohol under the conditions of the Mitsunobu reaction referred to above. A hydroxy group can be

esterified to give a carboxylic acid ester or a sulfonic acid ester, or converted into a halide by treatment with a halogenating agent. Halogen atoms can also be introduced by means of suitable halogenating agents which replace a hydrogen atom in the starting compound, for example by means of elemental bromine, sulfuryl chloride or 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate), which introduce a bromine, chlorine and fluorine substituent, respectively, for example in the 4-position of a compound of the formula IIb. A halogen atom can generally be replaced with a variety of groups in substitution reactions which may also be transition-metal catalyzed reactions. A nitro group can be reduced to an amino group, for example by catalytic hydrogenation. An amino group can be modified under standard conditions for alkylation, for example by reaction with a halogen compound or by reductive amination of a carbonyl compound, or for acylation or sulfonylation, for example by reaction with an activated carboxylic acid or a carboxylic acid derivate like an acid chloride or anhydride or a sulfonic acid chloride. A carboxylic ester group can be hydrolyzed under acidic or basic conditions to give a carboxylic acid. An acid group can be activated or converted into a reactive derivative as outlined above and reacted with an alcohol or an amine or ammonia to give an ester or amide. A primary amide can be dehydrated to give a nitrile. A sulfur atom in an alkyl-S- group or in a heterocyclic ring can be oxidized with a peroxide like hydrogen peroxide or a peracid to give a sulfoxide moiety S(O) or a sulfone moiety $S(O)_2$. A carboxylic acid group, carboxylic acid ester group and a ketone group can be reduced to an alcohol, for example with a complex hydride such al lithium aluminium hydride, lithium borohydride or sodium borohydride, or reacted with an organometallic compound or a Grignard compound to give an alcohol. Primary and secondary hydroxy groups can also be oxidized to the oxo groups. All reactions in the preparation of the compounds of the formula I are known per se and can be carried out in a manner familiar to a person skilled in the art according to, or analogously to, procedures which are described in the standard literature, for example in Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Thieme; or Organic Reactions, John Wiley & Sons; or R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, and the references quoted therein.

Another subject of the present invention are the novel starting compounds and intermediates occurring in the synthesis of the compounds of the formula I, including the compounds of the formulae Ia, Ib, Ic, II, IIc, III, IIIa, IV, V and VIII, wherein the groups A, D, E, L, G, J, T, R^2, R^{10}, R^{10a}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} are defined as above, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their salts, and solvates of any of them, and their use as synthetic intermediates or starting compounds. All general explanations, specifications of embodiments and definitions of numbers and groups given above with respect to the compounds of the formula I apply correspondingly to the said intermediates and starting compounds. A subject of the invention are in particular the novel specific starting compounds and intermediates described herein. Independently thereof whether they are described as a free compound and/or as a specific salt, they are a subject of the invention both in the form of the free compounds and in the form of their salts, and if a specific salt is described, additionally in the form of this specific salt.

The compounds of the formula I inhibit the protease cathepsin A as can be demonstrated in the pharmacological test described below and in other tests which are known to a person skilled in the art. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates therefore are valuable pharmaceutical active compounds. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can be used for the treatment of cardiovascular diseases such as heart failure including systolic heart failure, diastolic heart failure, diabetic heart failure and heart failure with preserved ejection fraction, cardiomyopathy, myocardial infarction, left ventricular dysfunction including left ventricular dysfunction after myocardial infarction, cardiac hypertrophy, myocardial remodeling including myocardial remodeling after infarction or after cardiac surgery, valvular heart diseases, vascular hypertrophy, vascular remodeling including vascular stiffness, hypertension including pulmonary hypertension, portal hypertension and systolic hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), restenosis, thrombosis and vascular permeability disorders, ischemia and/or reperfusion damage including ischemia and/or reperfusion damage

of the heart and ischemia and/or reperfusion damage of the retina, inflammation and inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, renal diseases such as renal papillary necrosis and renal failure including renal failure after ischemia/reperfusion, pulmonary diseases such as cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, acute respiratory dystress syndrome (ARDS), respiratory tract infections and lung carcinoma, immunological diseases, diabetic complications including diabetic nephropathy and diabetic cardiomyopathy, fibrotic diseases such as pulmonary fibrosis including idiopathic lung fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis including renal tubulointerstitial fibrosis, fibrosing skin conditions including keloid formation, collagenosis and scleroderma, and liver fibrosis, liver diseases such as liver cirrhosis, pain such as neuropathic pain, diabetic pain and inflammatory pain, macular degeneration, neurodegenerative diseases or psychiatric disorders, or for cardioprotection including cardioprotection after myocardial infarction and after cardiac surgery, or for renoprotection, for example. The treatment of diseases is to be understood as meaning both the therapy of existing pathological changes or malfunctions of the organism or of existing symptoms with the aim of relief, alleviation or cure, and the prophylaxis or prevention of pathological changes or malfunctions of the organism or of symptoms in humans or animals which are susceptible thereto and are in need of such a prophylaxis or prevention, with the aim of a prevention or suppression of their occurrence or of an attenuation in the case of their occurrence. For example, in patients who on account of their disease history are susceptible to myocardial infarction, by means of the prophylactic or preventive medicinal treatment the occurrence or re-occurrence of a myocardial infarction can be prevented or its extent and sequelae decreased, or in patients who are susceptible to attacks of asthma, by means of the prophylactic or preventive medicinal treatment such attacks can be prevented or their severity decreased. The treatment of diseases can occur both in acute cases and in chronic cases. The efficacy of the compounds of the formula I can be demonstrated in the pharmacological test described below and in other tests which are known to a person skilled in the art. The compounds of the

formula I with G selected from R^{72}-N(R^{73})-C(O)- and their physiologically acceptable salts and solvates can also be used as prodrugs.

The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can therefore be used in animals, in particular in mammals and specifically in humans, as a pharmaceutical or medicament on their own, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical compositions. A subject of the present invention also are the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for use as a pharmaceutical, as well as pharmaceutical compositions and medicaments which comprise an efficacious dose of at least one compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt thereof and/or solvate thereof as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically innocuous, or nonhazardous, vehicles and/or excipients, and optionally one or more other pharmaceutical active compounds. A subject of the present invention furthermore are the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for use in the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example the treatment of heart failure, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, cardiac fibrosis, or ischemia and/or reperfusion damage, or for cardioprotection, the use of the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example the treatment of heart failure, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, cardiac fibrosis, or ischemia and/or reperfusion damage, or for cardioprotection, wherein the treatment of diseases comprises their therapy and prophylaxis as mentioned above, as well as their use for the manufacture of a medicament for the inhibition of cathepsin A. A subject of the invention also are methods for the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example the treatment of heart failure, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, diabetic nephropathy, diabetic

cardiomyopathy, cardiac fibrosis, or ischemia and/or reperfusion damage, or for cardioprotection, which comprise administering an efficacious amount of at least one compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt thereof and/or solvate thereof to a human or an animal which is in need thereof. The compounds of the formula I and pharmaceutical compositions and medicaments comprising them can be administered enterally, for example by oral, sublingual or rectal administration, parenterally, for example by intravenous, intramuscular, subcutaneous or intraperitoneal injection or infusion, or by another type of administration such as topical, percutaneous, transdermal, intra-articular or intraocular administration.

The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can also be used in combination with other pharmaceutical active compounds, wherein in such a combination use the compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates and one or more other pharmaceutical active compounds can be present in one and the same pharmaceutical composition or in two or more pharmaceutical compositions for separate, simultaneous or sequential administration. Examples of such other pharmaceutical active compounds are diuretics, aquaretics, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors, beta blockers, digoxin, aldosterone antagonists, NO donors, nitrates, hydralazines, ionotropes, vasopressin receptor antagonists, soluble guanylate cyclase activators, statins, peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-α) activators, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ) activators, rosiglitazone, pioglitazone, metformin, sulfonylureas, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists, dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitors, insulins, anti-arrhythmics, endothelin receptor antagonists, calcium antagonists, phosphodiesterase inhibitors, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, factor II/factor IIa inhibitors, factor IX/factor IXa inhibitors, factor X/factor Xa inhibitors, factor XIII/factor XIIIa inhibitors, heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, P2Y12 receptor antagonists, clopidogrel, coumarins, cyclooxygenase inhibitors, acetylsalicylic acid, RAF kinase inhibitors and

p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors. A subject of the present invention also is the said combination use of any one or more of the compounds of the formula I disclosed herein and their physiologically acceptable salts and solvates, with any one or more, for example one or two, of the mentioned other pharmaceutical active compounds.

The pharmaceutical compositions and medicaments according to the invention normally contain from about 0.5 to about 90 percent by weight of compounds of the formula I and/or physiologically acceptable salts and/or solvates thereof, and an amount of active ingredient of the formula I and/or its physiologically acceptable salt and/or solvate which in general is from about 0.2 mg to about 1.5 g, particularly from about 0.2 mg to about 1 g, more particularly from about 0.5 mg to about 0.5 g, for example from about 1 mg to about 0.3 g, per unit dose. Depending on the kind of the pharmaceutical composition and other particulars of the specific case, the amount may deviate from the indicated ones. The production of the pharmaceutical compositions and medicaments can be carried out in a manner known per se. For this, the compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates are mixed together with one or more solid or liquid vehicles and/or excipients, if desired also in combination with one or more other pharmaceutical active compounds such as those mentioned above, and brought into a suitable form for dosage and administration, which can then be used in human medicine or veterinary medicine.

As vehicles, which may also be looked upon as diluents or bulking agents, and excipients suitable organic and inorganic substances can be used which do not react in an undesired manner with the compounds of the formula I. As examples of types of excipients, or additives, which can be contained in the pharmaceutical compositions and medicaments, lubricants, preservatives, thickeners, stabilizers, disintegrants, wetting agents, agents for achieving a depot effect, emulsifiers, salts, for example for influencing the osmotic pressure, buffer substances, colorants, flavorings and aromatic substances may be mentioned. Examples of vehicles and excipients are water, vegetable oils, waxes, alcohols such as ethanol, isopropanol,

1,2-propanediol, benzyl alcohols, glycerol, polyols, polyethylene glycols or polypropylene glycols, glycerol triacetate, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose, carbohydrates such as lactose or starch like corn starch, sodium chloride, stearic acid and its salts such as magnesium stearate, talc, lanolin, petroleum jelly, or mixtures thereof, for example saline or mixtures of water with one or more organic solvents such as mixtures of water with alcohols. For oral and rectal use, pharmaceutical forms such as, for example, tablets, film-coated tablets, sugar-coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, suppositories, solutions, including oily, alcoholic or aqueous solutions, syrups, juices or drops, furthermore suspensions or emulsions, can be used. For parenteral use, for example by injection or infusion, pharmaceutical forms such as solutions, for example aqueous solutions, can be used. For topical use, pharmaceutical forms such as ointments, creams, pastes, lotions, gels, sprays, foams, aerosols, solutions or powders can be used. Further suitable pharmaceutical forms are, for example, implants and patches and forms adapted to inhalation. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts can also be lyophilized and the obtained lyophilizates used, for example, for the production of injectable compositions. In particular for topical application, also liposomal compositions are suitable. The pharmaceutical compositions and medicaments can also contain one or more other active ingredients and/or, for example, one or more vitamins.

As usual, the dosage of the compounds of the formula I depends on the circumstances of the specific case and is adjusted by the physician according to the customary rules and procedures. It depends, for example, on the compound of the formula I administered and its potency and duration of action, on the nature and severity of the individual syndrome, on the sex, age, weight and the individual responsiveness of the human or animal to be treated, on whether the treatment is acute or chronic or prophylactic, or on whether further pharmaceutical active compounds are administered in addition to a compound of the formula I. Normally, in the case of administration to an adult weighing about 75 kg, a dose from about 0.1 mg to about 100 mg per kg per day, in particular from about 1 mg to about 20 mg per kg per day, for example from about 1 mg to about 10 mg per kg per day (in

each case in mg per kg of body weight), is administered. The daily dose can be administered in the form of a single dose or divided into a number of individual doses, for example two, three or four individual doses. The administration can also be carried out continuously, for example by continuous injection or infusion. Depending on the individual behavior in a specific case, it may be necessary to deviate upward or downward from the indicated dosages.

Besides as a pharmaceutical active compound in human medicine and veterinary medicine, the compounds of the formula I can also be employed as an aid in biochemical investigations or as a scientific tool or for diagnostic purposes, for example in in-vitro diagnoses of biological samples, if an inhibition of cathepsin A is intended. The compounds of the formula I and their salts can also be used as intermediates, for example for the preparation of further pharmaceutical active substances.

The following examples illustrate the invention.

Abbreviations

ACN	acetonitrile
DCM	dichloromethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EA	ethyl acetate
EDIA	N-ethyl-diisopropylamine
FA	formic acid
MOH	methanol
NEM	N-ethyl-morpholine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TOTU	O-(cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate

When example compounds containing a basic group were purified by preparative high pressure liquid chromatography (HPLC) on reversed phase (RP) column material and, as customary, the eluent was a gradient mixture of water and acetonitrile containing trifluoroacetic acid, they were in part obtained in the form of their acid addition salts with trifluoroacetic acid, depending on the details of the work-up such as evaporation or lyophilization conditions. In the names of the example compounds and the structural formulae such contained trifluoroacetic acid is not specified. Likewise are other acid components of example compounds obtained in the form of an acid addition salt in general not specified in the name and the formula.

The prepared compounds were in general characterized by spectroscopic data and chromatographic data, in particular mass spectra (MS) and HPLC retention times (Rt; in min) which were obtained by combined analytical HPLC/MS characterization (LC/MS), and/or nuclear magnetic resonance (NMR) spectra. Unless specified otherwise, ^{1}H-NMR spectra were recorded at 500 MHz in D_6-DMSO as solvent at 298 K. In the NMR characterization, the chemical shift δ (in ppm), the number of hydrogen atoms (H), and the multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: doublet of doublets, t: triplet, q: quartet, m: multiplet) of the peaks as determined from the graphically depicted spectra are given. In the MS characterization, in general the mass number (m/z) of the peak of the molecular ion [M], for example $[M^+]$, or of a related ion such as the ion [M+1], for example $[(M+1)^+]$, i.e. the protonated molecular ion $[(M+H)^+]$, or the ion [M-1], for example $[(M-1)^-]$, i.e. the deprotonated molecular ion $[(M-H)^-]$, which was formed depending on the ionization method used, is given. Generally, the ionization method was electrospray ionization (ES).The particulars of the LC/MS methods used are as follows.

Method LC1

Column: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A +95 % B within 2.5 min; MS ionization method: ES^+

Method LC2

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.08 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 40 % A +60 % B within 3.5 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.5 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.2 min, then 97 % A + 3 % B for 1.3 min; MS ionization method: ES^-

Method LC3

Column: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2.1 mm, 4 µm; flow: 1.0 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 98 % A + 2 % B for 1.0 min, then to 5 % A +95 % B within 4.0 min, then 5 % A + 95 % B for 1.25 min; MS ionization method: ES^+

Method LC4

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.1 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 40 % A + 60 % B within 3.5 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.5 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.2 min, then 97 % A + 3 % B for 1.3 min; MS ionization method: ES^-

Method LC5

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A + 95 % B within 3.3 min, then 5 % A + 95 % B for 0.55 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.15 min; MS ionization method: ES^+

Method LC6

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 50 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 95 % A + 5 % B for 0.2 min, then to 5 % A +95 % B within 2.2 min, then 5 % A + 95 % B for 1.1 min,

then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.9 min; MS ionization method: ES^+

Method LC7

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 95 % A + 5 % B for 0.2 min, then to 5 % A +95 % B within 2.2 min, then 5 % A + 95 % B for 0.8 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.7 min; MS ionization method: ES^+

Method LC8

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 95 % A + 5 % B for 0.3 min, then to 5 % A +95 % B within 3.2 min, then 5 % A + 95 % B for 0.5 min; MS ionization method: ES^+

Method LC9

Column: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; flow: 2.0 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 98 % A + 2 % B for 0.2 min, then to 2 % A + 98 % B within 2.2 min, then 2 % A + 98 % B for 0.8 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.1 min, then 98 % A + 2 % B for 0.7 min; MS ionization method: ES^+

Method LC10

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; 45 °C; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.1 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 40 % A + 60 % B within 3.5 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.5 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.2 min, then 97 % A + 3 % B for 1.3 min; MS ionization method: ES^+

Method LC11

Column: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 µm; flow: 0.9 ml/min; 55 °C; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.08 % FA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A + 95 % B within 1.1 min, then 5 % A + 95 % B for 0.6 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.2 min; MS ionization method: ES^+

Method LC11_2

Column: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 µm; flow: 0.9 ml/min; 55 °C; eluent A: water + 0.05 % FA; eluent B: ACN + 0.035 % FA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A + 95 % B within 1.1 min, then 5 % A + 95 % B for 0.6 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.2 min; MS ionization method: ES^+

Method LC11_3

Column: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 µm; flow: 0.9 ml/min; 55 °C; eluent A: water + 0.05 % FA; eluent B: ACN + 0.035 % FA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A + 95 % B within 1.1 min, then 5 % A + 95 % B for 0.6 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.2 min, then 95 % A + 5 % B for 0.1 min; MS ionization method: ES^+

Method LC11_X

Column: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 µm; flow: 0.9 ml/min; 55 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.035 % TFA; gradient: from 98 % A + 2 % B to 5 % A + 95 % B within 2.0 min, then 5 % A + 95 % B for 0.6 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.3 min; MS ionization method: ES^+

Method LC_X

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 95 % A + 5 % B within 0.2 min, then to 5 % A + 95 % B within 2.2 min, then 5 %

A + 95 % B for 0.8 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.7 min; MS ionization method: ES^+

Method LC12

Column: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2.1 mm, 4 µm; flow: 1.0 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: MOH + 0.05 % TFA; gradient: 98 % A + 2 % B for 1.0 min, then to 5 % A +95 % B within 4.0 min, then 5 % A + 95 % B for 1.25 min; MS ionization method: ES^+

Method LC13.

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.08 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 2 % A + 98 % B within 18.0 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.5 min, then 97 % A + 3 % B for 0.5 min; MS ionization method: ES^+

Method LC14

Column: Waters XBridge C18 4.6*50 mm; 2,5um, flow: 1.3 ml/min; eluent A H_2O+0.1% FA; eluent B: ACN + 0.08% FA; gradient: from 97% A + 3% B to 2% A + 98% B within 18 min, then 2% A + 98% B for 1 min, then to 97% A + 3% B within 0.5 min then to 97:3 for 0.5 min.

Analogously as described in the synthesis examples, the example compounds of the formula I listed in Table 1 were prepared.

Table 1. Example compounds of the formula I

Ex. No.	Compound name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activity (2) [μM]
1	(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	391.19	1.27	LC11	0,1231
2	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	445.1	1.33	LC11	0,547
3	(S)-3-[(6-Chloro-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	349.09	1.06	LC11	0,274
4	(S)-3-{[3-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	439.17	1.19	LC11	0,353
5	(S)-3-[(Pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	285.14	1.13	LC11	3,98
6	(S)-3-[(Pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	285.16	0.97	LC11	
7	(S)-3-[(5-Bromo-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	363.04	1.14	LC11	>10.0
8	(S)-3-[(Pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	285.16	0.99	LC11	10,4
9	(S)-3-[(3-Methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	315.18	1.04	LC11	7,25
10	(S)-3-[(6-Methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	299.17	1.18	LC11	1,24
11	(S)-3-[(4,6-Dimethyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	313.2	0.92	LC11	>10.0
12	(S)-3-[(6-Methylamino-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	315.17	1.08	LC11	7,32
13	(S)-3-[(2,6-Bis-dimethylamino-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	372.24	3.25	LC2	10,1

14	(S)-3-[(4-Methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	299.17	1.18	LC11	4,35
15	(S)-3-[(5-Phenyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	361.32	3.85	LC2	2,16
16	(S)-3-[(2,6-Dimethoxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	346.15	1.2	LC11	1,05
17	(S)-3-[([1,6]Naphthyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	336.16	1.09	LC11	3,09
18	(S)-3-[(4-Ethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	313.2	1.22	LC11	3,06
19	(S)-3-[(2-Acetylamino-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	342.17	1.03	LC11	>10.0
20	(S)-3-[(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4'-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	368.22	1.04	LC11	
21	(S)-3-[(2-Methoxy-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	315.17	1.12	LC11	
22	(S)-3-{[2-(2,2-Dimethyl-propionylamino)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	384.2	1.17	LC11	
23	(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	393.05	1.21	LC11	0,564
24	(S)-3-[(6-Methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	315.17	1.11	LC11	
25	(S)-3-[(6-Morpholin-4-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	370.19	1.17	LC11	
26	(S)-3-[(2-Pyrrolidin-1-yl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	354.22	0.97	LC11	
27	(S)-3-[(1-Ethyl-3,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	381.23	1.15	LC11	

28	(S)-3-[(6-Cyclopropyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	393.21	1.2	LC11	
29	(S)-3-[(2-Morpholin-4-yl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	370.21	1.03	LC11	
30	(S)-3-[(4,6-Dimethoxy-pyrimidine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	344.27	1.15	LC11	4,21
31	(S)-3-[(6-Methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	315.17	1.19	LC11	4,77
32	(S)-3-{[6-(Tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	385.18	1.14	LC11	
33	(S)-3-[(3-Fluoro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	301.26	1.1	LC11	3,42
34	(S)-3-[(3H-Imidazo[4,5-b]pyridine-5-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	325.16	1	LC11	5,07
35	(S)-3-{[4-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.13	1.19	LC11	0,844
36	(S)-3-[(2-Methyl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	299.18	0.94	LC11	
37	(S)-3-[(6-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	361.2	1.14	LC11_2	0,1302
38	(S)-3-[(3-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	361.17	1.19	LC11	
39	(S)-3-[(4-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	361.19	1.28	LC11	1,08
40	(S)-3-[(5-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	361.18	1.28	LC11	0,45
41	(S)-3-[(5-Pyrrolidin-1-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	354.2	1.01	LC11	

42	(S)-3-[(5-Methyl-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	298.26	1.1	LC11	
43	(S)-3-{[6-(3-Methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.19	1.14	LC11_2	2,27
44	(S)-3-{[6-(2-Methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.23	1.14	LC11_2	1,192
45	(S)-3-{[6-(4-Methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.18	1.26	LC11	3,09
46	(S)-3-[(6-Phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	377.16	1.23	LC11	9,94
47	(S)-3-[(4-Hydroxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	301.14	0.97	LC11	
48	(S)-3-[(6-Fluoro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	301.28	1.15	LC11	1,67
49	(S)-3-[(6-Pyrrolidin-1-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	354.21	0.95	LC11	
50	(S)-3-[(4-Morpholin-4-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	370.2	0.93	LC11	7,73
51	(S)-3-[(4,6-Dimethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	313.19	1.2	LC11	1,81
52	(S)-3-[(2-Amino-6-isobutyl-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	357.03	1.18	LC11	3,68
53	(S)-3-[(3,6-Difluoro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	319.24	1.12	LC11	2,83
54	(S)-3-[(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-6'-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	368.22	1.3	LC11	8,93
55	(S)-3-[(2,6-Dimethyl-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	314.19	1.11	LC11	5,26

56	(S)-3-[(6-Imidazol-1-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	351.16	0.95	LC11	11,1
57	(S)-3-{[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.23	1.17	LC11	11,46
58	(S)-3-[(6-Methoxy-[2,4']bipyridinyl-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	392.24	0.91	LC11_2	>30.0
59	(S)-3-[(6-Methoxy-[2,3']bipyridinyl-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	392.33	0.96	LC11_2	>30.0
60	(S)-3-o-Tolyl-3-{[5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.41	4.36	LC2	
61	(S)-3-{[5-(2,4-Dichloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	429.17	1.14	LC11_2	5,14
62	(S)-3-{[5-(4-Fluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	377.23	1.06	LC11_2	
63	(S)-3-o-Tolyl-3-[(5-p-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	375.39	4.09	LC2	
64	(S)-3-o-Tolyl-3-{[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.41	4.4	LC2	
65	(S)-3-{[5-(3-Methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.41	3.91	LC2	
66	(S)-3-o-Tolyl-3-{[5-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.34	4.21	LC2	4,29
67	(S)-3-{[5-(2-Methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.41	3.83	LC2	4,97
68	(S)-3-o-Tolyl-3-[(5-m-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	375.39	4.1	LC2	
69	(S)-3-{[5-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	379.38	3.92	LC2	1,4

70	(S)-3-{[5-(3-Cyano-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.38	3.78	LC2	
71	(S)-3-{[5-(4-Cyano-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.26	1.03	LC11_2	
72	(S)-3-{[5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.44	3.59	LC2	
73	(S)-3-{[5-(2,4-Difluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.21	1.07	LC11_2	3,25
74	(S)-3-{[5-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.19	1.08	LC11_2	
75	(S)-3-{[5-(2,6-Difluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.17	1.07	LC11_2	
76	(S)-3-[(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.34	3.78	LC2	8,04
77	(S)-3-{[5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.39	4.29	LC2	
78	(S)-3-o-Tolyl-3-{[5-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	451.31	1.03	LC11_2	
79	(S)-3-{[5-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.17	1.07	LC11_2	5,01
80	(S)-3-{[5-(2-Cyano-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.23	1.02	LC11_2	
81	(S)-3-{[5-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	380.26	0.98	LC11_2	
82	(S)-3-{[5-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	393.37	4.13	LC2	3,08
83	(S)-3-[(5-Pyrimidin-5-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	363.22	0.88	LC11_2	

84	(S)-3-{[5-(2-Dimethylcarbamoyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	432.42	3.34	LC2	
85	(S)-3-{[5-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.4	3.96	LC2	7,83
86	(S)-3-{[5-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.37	4.42	LC2	
87	(S)-3-{[5-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	441.45	3.78	LC2	
88	(S)-3-{[5-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	407.26	1.07	LC11_2	8,51
89	(S)-3-{[5-(2-Dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	406.32	0.99	LC11_2	
90	(S)-3-[(2'-Morpholin-4-yl-[3,4']bipyridinyl-5-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	447.34	0.88	LC11_2	
91	(S)-3-[(5'-Fluoro-[3,3']bipyridinyl-5-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	380.22	0.97	LC11_2	
92	(S)-3-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.2	1.16	LC11	
93	(S)-3-o-Tolyl-3-{[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.19	1.27	LC11	
94	(S)-3-{[2-(3-Methoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.23	1.18	LC11	
95	(S)-3-{[2-(2-Methoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	391.22	1.13	LC11	
96	(S)-3-o-Tolyl-3-[(2-m-tolyl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	375.23	1.22	LC11	
97	(S)-3-{[2-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	379.2	1.17	LC11	2,71

98	(S)-3-{[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.23	1.13	LC11	
99	(S)-3-{[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.18	1.24	LC11	
100	(S)-3-{[2-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.2	1.23	LC11	
101	(S)-3-[(2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.21	1.16	LC11	
102	(S)-3-o-Tolyl-3-{[2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-propionic acid	451.26	1.16	LC11	
103	(S)-3-[([2,3']Bipyridinyl-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	362.19	0.98	LC11	
104	(S)-3-{[2-(2,5-Dichloro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	429.16	1.24	LC11	
105	(S)-3-{[2-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	380.2	1.11	LC11	
106	(S)-3-[(2'-Methyl-[2,4']bipyridinyl-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	376.21	0.94	LC11	
107	(S)-3-{[2-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.21	1.16	LC11	
108	(S)-3-{[2-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	441.27	1.16	LC11	
109	(S)-3-{[2-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.21	1.18	LC11	
110	(S)-3-{[2-(3-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	431.27	1.25	LC11	
111	(S)-3-{[5-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	413.23	1.11	LC11_2	

112	(S)-3-{[5-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.33	4.09	LC2	0,826
113	(S)-3-{[5-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	417.45	4.66	LC2	
114	(S)-3-{[5-(2,3-Dichloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	429.21	1.13	LC11_2	0,95
115	(S)-3-[([3,4']Bipyridinyl-5-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	362.21	0.8	LC11_2	
116	(S)-3-{[5-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.39	4.24	LC2	1,01
117	(S)-3-{[5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.39	4.29	LC2	5,27
118	(S)-3-[(2'-Methyl-[3,4']bipyridinyl-5-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	376.26	0.79	LC11_2	
119	(S)-3-{[5-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.24	1.11	LC11_2	
120	(S)-3-({5-[3-(5-Methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-3-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	443.3	1	LC11_2	
121	(S)-3-{[5-(3-Chloro-4-dimethylcarbamoyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	466.27	0.99	LC11_2	
122	(S)-3-[(2-Biphenyl-3-yl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	437.27	1.29	LC11	
123	(S)-3-{[2-(2,3-Dichloro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	429.12	1.23	LC11	3,7
124	(S)-3-{[2-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.23	1.24	LC11	
125	(S)-3-{[2-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.18	1.19	LC11	

126	(S)-3-{[2-(2-Cyano-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.18	1.14	LC11	
127	(S)-3-{[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	393.2	1.2	LC11	
128	(S)-3-{[2-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.22	1.25	LC11	
129	(S)-3-{[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.17	1.21	LC11	
130	(S)-3-[(2'-Morpholin-4-yl-[2,4']bipyridinyl-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	447.27	1	LC11	
131	(S)-3-[(5'-Fluoro-[2,3']bipyridinyl-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	380.18	1.12	LC11	
132	(S)-3-({2-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-pyridine-4-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	419.25	1.13	LC11	
133	(S)-3-o-Tolyl-3-{[6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.18	1.19	LC11_2	5,76
134	(S)-3-{[6-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	413.14	1.19	LC11_2	3,62
135	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	379.17	1.15	LC11_2	1,18
136	(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.13	1.19	LC11_2	4,85
137	(S)-3-o-Tolyl-3-[(6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	375.21	1.18	LC11_2	1,24
138	(S)-3-o-Tolyl-3-{[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.19	1.2	LC11_2	6,83
139	(S)-3-o-Tolyl-3-{[6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.19	1.16	LC11_2	1,09

140	(S)-3-{[6-(3-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.18	1.18	LC11_2	1,57
141	(S)-3-o-Tolyl-3-[(6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	375.21	1.18	LC11_2	0,1608
142	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.14	1.16	LC11_2	0,05
143	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	379.16	1.15	LC11_2	0,0733
144	(S)-3-{[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	417.29	1.26	LC11_2	
145	(S)-3-{[6-(3-Cyano-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.21	1.11	LC11_2	7,46
146	(S)-3-{[6-(4-Cyano-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.17	1.11	LC11_2	2,16
147	(S)-3-[(6-Biphenyl-3-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	437.26	1.24	LC11_2	3,16
148	(S)-3-{[6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.22	1.1	LC11_2	
149	(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.16	1.16	LC11_2	4,4
150	(S)-3-{[6-(3,5-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.15	1.16	LC11_2	1,02
151	(S)-3-{[6-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.18	1.16	LC11_2	1,18
152	(S)-3-[(6-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.19	1.12	LC11_2	1,55
153	(S)-3-{[6-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.23	1.21	LC11_2	1,19
154	(S)-3-o-Tolyl-3-{[6-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	451.24	1.12	LC11_2	

155	(S)-3-[([2,3']Bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	362.17	0.93	LC11_2	
156	(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.18	1.16	LC11_2	0,272
157	(S)-3-{[6-(2-Cyano-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	386.14	1.1	LC11_2	2,46
158	(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	397.15	1.27	LC11	0,126
159	(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	380.15	1.18	LC11	14,4
160	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	393.16	1.29	LC11	0,472
161	(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.19	1.31	LC11	0,0294
162	(S)-3-{[6-(2,4-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	389.17	1.32	LC11	1,43
163	(S)-3-[(2'-Methyl-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	376.17	0.96	LC11	
164	(S)-3-[(6-Pyrimidin-5-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	363.15	1.09	LC11	
165	(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	393.16	1.29	LC11	0,0944
166	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.16	1.27	LC11	
167	(S)-3-{[6-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.18	1.32	LC11	0,963
168	(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.13	1.31	LC11	0,425

169	(S)-3-{[6-(1-Benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	441.19	1.23	LC11	
170	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.16	1.28	LC11	0,815
171	(S)-3-{[6-(3-Cyclopropylmethoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	431.22	1.33	LC11	6,98
172	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	393.17	1.29	LC11	3,21
173	(S)-3-{[6-(2-Dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	406.21	1.2	LC11	
174	(S)-3-{[6-(3-Chloro-4-dimethylcarbamoyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	464.31	1.18	LC11	1,59
175	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	427.13	1.34	LC11	2,36
176	(S)-3-({6-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	419.2	1.2	LC11	3,32
177	(S)-3-{[2-(2-Dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	406.25	1.12	LC11	
178	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.1	1.12	LC11_2	0,0683
179	(S)-3-{[2-(3-Chloro-phenyl)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.23	4.51	LC2	
180	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	393.16	1.3	LC11	0,289

181	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	459.28	1.19	LC11_2	5
182	(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	389.28	1.14	LC11_2	0,232
183	(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	459.21	1.2	LC11_2	1,009
184	(S)-3-{[6-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	443.23	1.19	LC11_2	>10.0
185	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	409.23	1.15	LC11_2	1,289
186	(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.25	1.18	LC11_2	3,56
187	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	419.32	1.13	LC11_2	4,85
188	(S)-3-[(5-Methoxy-6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	403.31	1.17	LC11_2	4,45
189	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	457.35	1.2	LC11_2	>10.0
190	(S)-3-[(5-Methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	403.33	1.14	LC11_2	0,0813
191	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(3-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	419.34	1.14	LC11_2	4,57
192	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	457.33	1.15	LC11_2	0,1457
193	(S)-3-{[6-(3-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.17	1.18	LC11_2	2,74
194	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	407.29	1.15	LC11_2	0,725

195	(S)-3-[(5-Methoxy-6-naphthalen-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	441	1.2	LC11_2	8,83
196	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	419.33	1.11	LC11_2	0,1191
197	(S)-3-[(5-Methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	404.68	1.17	LC11_2	1,71
198	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	423.24	1.14	LC11_2	0,159
199	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	407.28	1.12	LC11_2	0,228
200	(S)-3-{[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	445.39	1.25	LC11_2	>10.0
201	(S)-3-{[6-(3-Cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	415.81	1.12	LC11_2	>10.0
202	(S)-3-{[6-(4-Cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	416.24	1.11	LC11_2	>10.0
203	(S)-3-{[6-(3-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	433.31	1.1	LC11_2	8,35
204	(S)-3-[(6-Biphenyl-3-yl-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	465.32	1.22	LC11_2	1,402
205	(S)-3-{[6-(4-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	431.43	1.1	LC11_2	>10.0
206	(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.26	1.14	LC11_2	0,1556
207	(S)-3-{[6-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.28	1.16	LC11_2	2,65
208	(S)-3-{[6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.31	1.16	LC11_2	7,42
209	(S)-3-{[6-(2,3-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	457.27	1.18	LC11_2	0,0696

210	(S)-3-{[6-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	437.3	1.1	LC11_2	7,52
211	(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	493.24	1.19	LC11_2	0,421
212	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	427.27	1.13	LC11_2	0,1497
213	(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	497.2	1.17	LC11_2	0,887
214	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	497.21	1.19	LC11_2	7,02
215	(S)-3-[(3-Methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	390.2	0.88	LC11_2	9,66
216	(S)-3-[(3-Methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	390.25	0.93	LC11_2	>10.0
217	(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.32	1.13	LC11_2	0,0902
218	(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	425.31	1.13	LC11_2	0,0998
219	(S)-3-{[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	457.25	1.18	LC11_2	0,91
220	(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	408.28	1.07	LC11_2	0,143
221	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	421.35	1.15	LC11_2	0,239
222	(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	417.34	1.17	LC11_2	0,037

223	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	423.27	1.18	LC11_2	1,294
224	(S)-3-{[6-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	417.36	1.18	LC11_2	3,39
225	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	421.33	1.18	LC11_2	3,26
226	(S)-3-[(5-Methoxy-6-pyrimidin-5-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	391.29	1	LC11_2	>10.0
227	(S)-3-[(6'-Fluoro-3-methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	408.28	1.09	LC11_2	7,63
228	(S)-3-{[6-(2-Dimethylcarbamoyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	462.31	1.06	LC11_2	3,96
229	(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	422.29	1.07	LC11_2	0,609
230	(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	423.27	1.15	LC11_2	0,1113
231	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	439.27	1.12	LC11_2	0,305
232	(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	455.26	1.16	LC11_2	2,33
233	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	455.25	1.15	LC11_2	2,24
234	(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	439.28	1.12	LC11_2	0,51

235	(S)-3-{[6-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	451.3	1.1	LC11_2	>10.0
236	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	477.27	1.18	LC11_2	3,57
237	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(5-methyl-furan-2-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	395.25	1.11	LC11_2	3,54
238	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	395.26	1.02	LC11_2	>10.0
239	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	439.28	1.12	LC11_2	1,16
240	(S)-3-{[6-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	477.37	1.22	LC11_2	>10.0
241	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	477.27	1.19	LC11_2	>10.0
242	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	423.29	1.15	LC11_2	0,278
243	(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	439.27	1.19	LC11_2	0,2027
244	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	423.29	1.15	LC11_2	0,0901
245	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	443.24	1.17	LC11_2	0,44
246	(S)-3-{[6-(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	443.22	1.2	LC11_2	4,48

247	(S)-3-[(2'-Chloro-3-methoxy-5'-methyl-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	440.27	1.09	LC11_2	8,43
248	(S)-3-{[6-(3-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	439.25	1.21	LC11_2	>10.0
249	(S)-3-({5-Methoxy-6-[3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-p-tolyl-propionic acid	473.29	1.08	LC11_2	8,71
250	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	423.32	1.02	LC11_2	>10.0
251	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	444.31	1.16	LC11_2	8,94
252	(S)-3-{[6-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	455.26	1.18	LC11_2	>10.0
253	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	461.3	1.17	LC11_2	4,06
254	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	395.25	1.11	LC11_2	0,1818
255	(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	463.18	1.18	LC11_2	0,879
256	(S)-3-{[6-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	447.21	1.17	LC11_2	>10.0
257	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	413.21	1.12	LC11_2	1,263
258	(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	429.24	1.17	LC11_2	5,27

259	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	425.27	1.11	LC11_2	5,01
260	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	409.27	1.15	LC11_2	5,18
261	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	463.27	1.18	LC11_2	>10.0
262	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	407.26	1.12	LC11_2	0,0819
263	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(3-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	425.27	1.11	LC11_2	5,06
264	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	463.25	1.12	LC11_2	0,179
265	(S)-3-{[6-(3-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	429.23	1.16	LC11_2	1,719
266	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	413.23	1.13	LC11_2	1,26
267	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-naphthalen-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	445.3	1.18	LC11_2	>10.0
268	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	425.25	1.08	LC11_2	0,102
269	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	409.26	1.15	LC11_2	1,015
270	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	429.23	1.11	LC11_2	0,9178

271	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	413.23	1.1	LC11_2	0,0418
272	(S)-3-{[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	451.34	1.23	LC11_2	>10.0
273	(S)-3-{[6-(3-Cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	420.25	1.09	LC11_2	9,57
274	(S)-3-{[6-(4-Cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	420.23	1.09	LC11_2	>10.0
275	(S)-3-{[6-(3-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	437.25	1.08	LC11_2	8,54
276	(S)-3-[(6-Biphenyl-3-yl-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	471.33	1.21	LC11_2	2,16
277	(S)-3-{[6-(4-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	437.27	1.07	LC11_2	>10.0
278	(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	431.24	1.12	LC11_2	0,1201
279	(S)-3-{[6-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	431.21	1.15	LC11_2	3,85
280	(S)-3-{[6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	431.23	1.14	LC11_2	3,12
281	(S)-3-{[6-(2,3-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	463.16	1.15	LC11_2	0,114
282	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	396.21	0.84	LC11_2	>10.0

283	(S)-3-{[6-(5-Cyano-thiophen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	426.15	1.1	LC11_2	5,4
284	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(3-methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	396.22	0.88	LC11_2	>10.0
285	(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	431.25	1.11	LC11_2	0,234
286	(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	431.23	1.11	LC11_2	0,171
287	(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	414.25	1.04	LC11_2	0,645
288	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	427.27	1.13	LC11_2	0,394
289	(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	423.29	1.14	LC11_2	0,0528
290	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	427.26	1.16	LC11_2	3,81
291	(S)-3-{[6-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	423.29	1.15	LC11_2	4,02
292	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	427.25	1.16	LC11_2	4,13
293	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrimidin-5-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	397.2	0.96	LC11_2	>10.0
294	(S)-3-[(6'-Fluoro-3-methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	414.22	1.06	LC11_2	>10.0

295	(S)-3-{[6-(2-Dimethylcarbamoyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	464.38	1.02	LC11_2	4,51
296	(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	426.26	1.04	LC11_2	0,756
297	(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	427.25	1.13	LC11_2	0,475
298	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.26	1.1	LC11_2	0,389
299	(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	459.24	1.14	LC11_2	1,83
300	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	459.25	1.13	LC11_2	4,11
301	(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.26	1.1	LC11_2	0,0737
302	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.3	1.12	LC11_2	>10.0
303	(S)-3-{[6-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	455.29	1.08	LC11_2	>10.0
304	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	481.23	1.16	LC11_2	3,99
305	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(5-methyl-furan-2-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	399.23	1.09	LC11_2	>10.0
306	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-	399.22	0.99	LC11_2	>10.0

	propionic acid				
307	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.26	1.1	LC11_2	2,92
308	(S)-3-{[6-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	481.44	1.2	LC11_2	>10.0
309	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	481.25	1.17	LC11_2	>10.0
310	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	427.26	1.13	LC11_2	0,262
311	(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.25	1.16	LC11_2	0,2019
312	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	447.19	1.14	LC11_2	0,481
313	(S)-3-{[6-(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	447.21	1.18	LC11_2	3,55
314	(S)-3-[(2'-Chloro-3-methoxy-5'-methyl-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	444.23	1.06	LC11_2	>10.0
315	(S)-3-{[6-(3-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.25	1.19	LC11_2	>10.0
316	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-({5-methoxy-6-[3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-propionic acid	477.31	1.06	LC11_2	>10.0
317	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-	427.27	0.99	LC11_2	>10.0

	amino}-propionic acid				
318	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.3	1.13	LC11_2	>10.0
319	(S)-3-{[6-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	459.22	1.16	LC11_2	>10.0
320	(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	447.22	1.14	LC11_2	0,0484
321	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(3-methoxy-2'-morpholin-4-yl-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	481.33	0.91	LC11_2	>10.0
322	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	399.21	1.11	LC11_2	0,0813
323	(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.18	1.14	LC11_2	2,31
324	(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	447.2	1.12	LC11_2	1,266
325	(S)-3-{[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	438.23	1.08	LC11_2	3,58
326	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-({6-[3-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl]-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-propionic acid	467.29	1	LC11_2	8,46
327	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-({6-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-propionic acid	453.32	1.07	LC11_2	7,32
328	(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	443.24	1.14	LC11_2	0,1192

329	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	479.11	1.21	LC11_3	3,74
330	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	411.12	1.14	LC11_3	0,0751
331	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	479.05	1.21	LC11_3	0,589
332	(S)-3-{[6-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	463.07	1.2	LC11_3	5,24
333	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.12	1.16	LC11_3	0,909
334	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	445.09	1.2	LC11_3	1,81
335	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	441.13	1.14	LC11_3	2,25
336	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	425.14	1.18	LC11_3	3,13
337	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	479.11	1.21	LC11_3	9,5
338	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	425.14	1.15	LC11_3	>10.0
339	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(3-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	441.13	1.14	LC11_3	2,78
340	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	445.09	1.19	LC11_3	1,51

341	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3-fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.22	1.13	LC11_2	9,86
342	(S)-3-{[6-Methoxy-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.27	1.18	LC11_2	>10.0
343	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-methoxy-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	479.22	1.18	LC11_2	>10.0
344	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-phenyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	411.23	1.12	LC11_2	3,49
345	(S)-3-{[5-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	463.16	1.17	LC11_2	>10.0
346	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(4-fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.2	1.13	LC11_2	8,26
347	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.08	1.19	LC11_2	0,981
348	(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.01	1.19	LC11_2	0,161
349	(S)-3-{[6-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	443.03	1.19	LC11_2	1,458
350	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.08	1.14	LC11_2	0,267
351	(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.04	1.18	LC11_2	0,501
352	(S)-3-[(5-Methoxy-6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.12	1.17	LC11_2	0,586
353	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-	459.08	1.19	LC11_2	>10.0

	propionic acid				
354	(S)-3-{[6-(3-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.05	1.18	LC11_2	0,53
355	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.13	1.1	LC11_2	0,0833
356	(S)-3-[(5-Methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.09	1.16	LC11_2	0,152
357	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.06	1.13	LC11_2	0,223
358	(S)-3-{[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	447.19	1.25	LC11_2	>10.0
359	(S)-3-{[6-(3-Cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	416.1	1.11	LC11_2	4,49
360	(S)-3-{[6-(3-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	433.13	1.1	LC11_2	2,42
361	(S)-3-{[6-(4-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	433.12	1.09	LC11_2	9,24
362	(S)-3-{[6-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	427.08	1.16	LC11_2	1,43
363	(S)-3-{[6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	427.11	1.16	LC11_2	0,258
364	(S)-3-{[6-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	439.09	1.1	LC11_2	9,25
365	(S)-3-[(3-Methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	392.13	0.87	LC11_2	5,45
366	(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	427.09	1.13	LC11_2	0,121
367	(S)-3-{[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.01	1.18	LC11_2	0,385

368	(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	410.24	4	LC2	0,1873
369	(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	419.14	1.16	LC11_2	0,1318
370	(S)-3-{[6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	423.11	1.18	LC11_2	1,585
371	(S)-3-{[6-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	419.16	1.17	LC11_2	0,457
372	(S)-3-[(5-Methoxy-6-pyrimidin-5-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	393.11	0.98	LC11_2	8,88
373	(S)-3-[(6'-Fluoro-3-methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	410.1	1.08	LC11_2	1,6
374	(S)-3-{[6-(2-Dimethylcarbamoyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	460.12	1.04	LC11_2	2,48
375	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	439.13	1.12	LC11_2	0,216
376	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(5-methyl-furan-2-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.11	1.11	LC11_2	6,1
377	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.13	1.01	LC11_2	>10.0
378	(S)-3-{[6-(3-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	439.1	1.21	LC11_2	7,49
379	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.13	1	LC11_2	>10.0
380	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-	444.15	1.15	LC11_2	5,33

	propionic acid				
381	(S)-3-[(3-Methoxy-2'-morpholin-4-yl-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	477.16	0.93	LC11_2	>10.0
382	(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	439.13	1.16	LC11_2	0,497
383	(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	443.06	1.14	LC11_2	1,635
384	(S)-3-({6-[3-(3-Hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl]-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	463.15	1.02	LC11_2	2,39
385	(S)-3-({6-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	449.17	1.08	LC11_2	1,15
386	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(4-chloro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	445.17	1.17	LC11_2	10,4
387	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-methoxy-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	441.24	1.11	LC11_2	9,43
388	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-p-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	425.24	1.15	LC11_2	7,12
389	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-methoxy-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	479.21	1.18	LC11_2	>10.0
390	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-o-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	425.25	1.13	LC11_2	0,702
391	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-methoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	441.24	1.12	LC11_2	10,6

392	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3-chloro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	445.2	1.16	LC11_2	10,3
393	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-naphthalen-2-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	461.25	1.18	LC11_2	>10.0
394	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-methoxy-5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	441.25	1.1	LC11_2	3,76
395	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-m-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	425.24	1.15	LC11_2	6,57
396	(S)-3-{[5-(4-tert-Butyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	467.31	1.24	LC11_2	>10.0
397	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3-cyano-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	436.23	1.09	LC11_2	>10.0
398	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(4-cyano-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	436.23	1.09	LC11_2	>10.0
399	(S)-3-{[5-(3-Acetyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	453.25	1.08	LC11_2	>10.0
400	(S)-3-[(5-Biphenyl-3-yl-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	487.27	1.21	LC11_2	>10.0
401	(S)-3-{[5-(4-Acetyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	453.25	1.08	LC11_2	>10.0
402	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3,5-difluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.2	1.15	LC11_2	>10.0
403	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3,4-difluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.2	1.14	LC11_2	>10.0

404	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.26	1.14	LC11_2	7,14
405	(S)-3-[(6-Methoxy-5-phenyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	391.28	1.12	LC11_2	3,9
406	(S)-3-{[5-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	443.22	1.17	LC11_2	10
407	(S)-3-{[5-(4-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.24	1.13	LC11_2	4,39
408	(S)-3-{[5-(4-Chloro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.22	1.17	LC11_2	5,73
409	(S)-3-{[6-Methoxy-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.3	1.11	LC11_2	9,04
410	(S)-3-[(6-Methoxy-5-p-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.26	1.15	LC11_2	5,38
411	(S)-3-[(6-Methoxy-5-o-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.27	1.13	LC11_2	1,186
412	(S)-3-{[6-Methoxy-5-(3-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.27	1.12	LC11_2	8,36
413	(S)-3-{[5-(3-Chloro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	425.21	1.16	LC11_2	6,24
414	(S)-3-{[5-(3-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.22	1.13	LC11_2	8,07
415	(S)-3-[(6-Methoxy-5-naphthalen-2-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	441.33	1.18	LC11_2	>10.0
416	(S)-3-{[6-Methoxy-5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	421.31	1.1	LC11_2	3,42
417	(S)-3-[(6-Methoxy-5-m-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	405.28	1.15	LC11_2	4,86

418	(S)-3-{[5-(2-Fluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	409.23	1.11	LC11_2	1,083
419	(S)-3-{[5-(4-tert-Butyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	447.38	1.24	LC11_2	>10.0
420	(S)-3-{[5-(3-Cyano-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	416.25	1.09	LC11_2	>10.0
421	(S)-3-{[5-(4-Cyano-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	416.29	1.09	LC11_2	10,4
422	(S)-3-{[5-(3-Acetyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	433.28	1.08	LC11_2	>10.0
423	(S)-3-[(5-Biphenyl-3-yl-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	467.34	1.21	LC11_2	>10.0
424	(S)-3-{[5-(4-Acetyl-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	433.28	1.08	LC11_2	>10.0
425	(S)-3-{[5-(3,4-Difluoro-phenyl)-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	427.25	1.15	LC11_2	8,84
426	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	429.12	1.16	LC11_3	1,54
427	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-naphthalen-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	461.14	1.21	LC11_3	7,11
428	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	441.14	1.11	LC11_3	0,1161
429	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	425.14	1.18	LC11_3	0,335
430	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	445.09	1.14	LC11_3	0,147
431	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-	429.11	1.13	LC11_3	0,132

	propionic acid				
432	(S)-3-{[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	467.18	1.26	LC11_3	>10.0
433	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	436.12	1.12	LC11_3	8,26
434	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	436.12	1.12	LC11_3	>10.0
435	(S)-3-{[6-(3-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	453.13	1.11	LC11_3	4,2
436	(S)-3-[(6-Biphenyl-3-yl-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	487.16	1.24	LC11_3	2,97
437	(S)-3-{[6-(4-Acetyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	453.13	1.1	LC11_3	>10.0
438	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.19	1.13	LC11_2	0,0491
439	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3,5-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.11	1.18	LC11_3	2,39
440	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3,4-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.11	1.17	LC11_3	1,96
441	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	479.05	1.18	LC11_3	0,2352
442	(S)-3-{[6-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	459.09	1.11	LC11_3	>10.0

443	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	412.12	0.86	LC11_3	8,04
444	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3-methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	412.12	0.91	LC11_3	10,1
445	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.11	1.14	LC11_3	0,1505
446	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.1	1.14	LC11_3	0,0571
447	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.13	1.16	LC11_3	0,1106
448	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	439.15	1.17	LC11_3	0,1393
449	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.13	1.2	LC11_3	2,016
450	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	439.15	1.18	LC11_3	1,6
451	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.13	1.19	LC11_3	3,79
452	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrimidin-5-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	413.11	0.99	LC11_3	>10.0
453	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6'-fluoro-3-methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	430.11	1.09	LC11_3	6,49
454	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-dimethylcarbamoyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	482.3	1.04	LC11_2	2,5

455	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,2'-dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	442.13	1.07	LC11_3	0,185
456	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.13	1.16	LC11_3	0,1193
457	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	459.13	1.13	LC11_3	0,1072
458	(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	475.1	1.17	LC11_3	0,415
459	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	475.1	1.16	LC11_3	1,147
460	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	459.12	1.12	LC11_3	0,1073
461	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	471.14	1.11	LC11_3	8,31
462	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	497.2	1.18	LC11_2	0,597
463	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(5-methyl-furan-2-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	415.15	1.11	LC11_2	>10.0
464	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	459.1	1.14	LC11_2	0,0993
465	(S)-3-{[6-(4-Cyano-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	416.1	1.1	LC11_2	6,8
466	(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	427.09	1.13	LC11_2	0,0463

467	(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	423.09	1.14	LC11_2	0,1768
468	(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	422.12	1.06	LC11_2	0,347
469	(S)-3-[(2'-Chloro-3-methoxy-5'-methyl-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	440.1	1.08	LC11_2	5,63
470	(S)-3-[(3'-Fluoro-3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	410.06	1.06	LC11_2	0,1182
471	(S)-3-({5-Methoxy-6-[3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	473.13	1.07	LC11_2	4,23
472	(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	395.04	1.13	LC11_2	0,096
473	(S)-3-{[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	434.13	1.1	LC11_2	0,288
474	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	459.12	1.13	LC11_3	0,58
475	(S)-3-{[6-(5-tert-Butyl-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	497.2	1.23	LC11_3	>10.0
476	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.13	1.16	LC11_3	0,3695
477	(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	459.1	1.19	LC11_3	0,11
478	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.13	1.16	LC11_3	0,192

479	(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	463.08	1.17	LC11_3	0,262
480	(S)-3-{[6-(4-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	463.07	1.21	LC11_3	4,37
481	(S)-3-[(2'-Chloro-3-methoxy-5'-methyl-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	460.1	1.09	LC11_3	8,77
482	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3'-fluoro-3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	430.2	1.03	LC11_2	0,1153
483	(S)-3-{[6-(3-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	459.1	1.22	LC11_3	9,49
484	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-({5-methoxy-6-[3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-propionic acid	493.14	1.09	LC11_3	6,69
485	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrazin-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	413	1.07	LC11_3	0,1588
486	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	443.16	1.02	LC11_3	4,95
487	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-6-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.15	1.17	LC11_3	>10.0
488	(S)-3-{[6-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	475.09	1.19	LC11_3	>10.0
489	(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	463.08	1.17	LC11_3	0,1314
490	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3-methoxy-2'-morpholin-4-yl-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid	497.17	0.92	LC11_3	9,08

491	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	415.12	1.14	LC11_3	0,199
492	(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	459.1	1.17	LC11_3	1,053
493	(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	463.07	1.15	LC11_3	0,05065
494	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	454.11	1.11	LC11_3	11,4
495	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-({6-[3-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-phenyl]-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-propionic acid	483.14	1.04	LC11_3	3,89
496	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-({6-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl}-amino)-propionic acid	469.16	1.1	LC11_3	2,86
497	(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	459.1	1.17	LC11_3	0,0678
498	3-Biphenyl-4-yl-3-[(3,6-dichloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	413.24	1.13	LC11_2	8,55
499	3-Biphenyl-4-yl-3-[(4-chloro-3-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	409.23	1.11	LC11_2	>10.0
500	3-Biphenyl-4-yl-3-[(2-chloro-6-methyl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	395.22	1.12	LC11_2	>10.0
501	3-Biphenyl-4-yl-3-[(6-chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.18	1.13	LC11_2	0,463
502	3-Biphenyl-4-yl-3-[(5-chloro-6-hydroxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	397.18	1.01	LC11_2	>10.0
503	3-Biphenyl-4-yl-3-[(2-chloro-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.18	1.09	LC11_2	>10.0

504	3-Biphenyl-4-yl-3-[(5-chloro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.45	1.09	LC11_2	>10.0
505	3-Biphenyl-4-yl-3-[(5-chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	411.2	1.14	LC11_2	>10.0
506	(S)-3-[(3,6-Dichloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	353.11	1.03	LC11_2	8,48
507	(S)-3-[(2-Chloro-6-methyl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	331.17	1.02	LC11_2	>10.0
508	(S)-3-[(2-Chloro-6-methoxy-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	349.18	1.07	LC11_2	>10.0
509	(S)-3-[(2,6-Dichloro-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	353.12	1.08	LC11_2	>10.0
510	(S)-3-[(6-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	319.16	1.05	LC11_2	0,2049
511	(S)-3-[(5-Chloro-6-hydroxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	333.14	0.88	LC11_2	>10.0
512	(S)-3-[(2-Chloro-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	317.16	0.99	LC11_2	>10.0
513	(S)-3-[(5-Chloro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	319.17	0.98	LC11_2	>10.0
514	(S)-3-[(6-Chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	320.03	3.67	LC2	1,21
515	(S)-3-[(3,5-Diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	350.16	0.97	LC11_2	0,0871
516	3-Biphenyl-4-yl-3-{[5-chloro-6-(2-hydroxy-ethylamino)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.29	1.04	LC11_2	>10.0
517	(S)-3-[(5-Chloro-6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	347.15	1.05	LC11_2	>10.0
518	(S)-3-[(2,5-Dichloro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	351.11	1.01	LC11_2	>10.0

519	3-Biphenyl-4-yl-3-[(3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	412.19	1.07	LC11_2	0,563
520	(S)-3-[(4-Chloro-3-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	347.16	1.01	LC11_2	>10.0
521	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(pyrazine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	304.19	1.05	LC11_2	12,8
522	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	305.07	0.98	LC11_2	
523	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	305.08	1.12	LC11_2	
524	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	305.08	0.97	LC11_2	10,2
525	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methyl-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	318.17	1.09	LC11_2	
526	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(2-methyl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	319.09	0.94	LC11_2	
527	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	319.1	1.16	LC11_2	4,96
528	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4-methyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	319.1	1.16	LC11_2	5,81

529	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4-hydroxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	321.06	0.97	LC11_2	5,12
530	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3-fluoro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	321.14	1.09	LC11_2	5,27
531	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-fluoro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	323.06	1.15	LC11_2	7,65
532	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4-ethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	331.22	1.21	LC11_2	10,2
533	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4,6-dimethyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	331.22	1.2	LC11_2	6,29
534	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4,6-dimethyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	333.11	0.92	LC11_2	
535	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methylamino-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	335.08	1.07	LC11_2	
536	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(2-methoxy-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	335.08	1.11	LC11_2	5,08
537	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	335.08	1.1	LC11_2	
538	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	335.08	1.18	LC11_2	

539	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	335.09	1.03	LC11_2	>10.0
540	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	339.02	1.18	LC11_2	1,6
541	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,6-difluoro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	339.14	1.12	LC11_2	
542	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	345.06	1.0	LC11_2	10,8
543	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[([1,8]naphthyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	356.07	1.09	LC11_2	
544	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[([1,6]naphthyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	356.07	1.08	LC11_2	11,1
545	3-[(2-Acetylamino-pyridine-4-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	362.08	1.02	LC11_2	
546	3-[(2-Amino-6-isopropyl-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	363.12	1.15	LC11_2	
547	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	365.29	1.75	LC X	0,345
548	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4,6-dimethoxy-pyrimidine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	366.07	1.24	LC X	

549	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(2,6-dimethoxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	366.08	1.19	LC X	
550	3-[(6-Chloro-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	369.03	1.19	LC X	1,08
551	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-imidazol-1-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	371.08	0.96	LC X	
552	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,6-dichloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	371.1	1.18	LC X	
553	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(2-pyrrolidin-1-yl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	374.11	0.96	LC X	11,1
554	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-pyrrolidin-1-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	374.11	0.95	LC X	
555	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-pyrrolidin-1-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	374.13	1.01	LC11_2	>10.0
556	(S)-3-{[5-Chloro-6-(2-hydroxy-ethylamino)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	376.22	0.92	LC11_2	>10.0
557	3-[(2-Amino-6-isobutyl-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	377.12	1.19	LC11_2	14

558	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-butyric acid	379.33	1.8	LC X	
559	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	379.33	1.81	LC X	4,38
560	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	379.33	1.81	LC X	12,9
561	(R)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	379.34	1.79	LC X	5,33
562	3-[(6-Bromo-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	381.04	1.2	LC11_2	2,1
563	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.1	1.27	LC11_2	3,09
564	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.1	1.18	LC11_2	
565	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.1	1.27	LC11_2	4,07
566	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-phenyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	381.11	1.18	LC11_2	11,7
567	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	381.27	1.77	LC X	2,18

568	3-[(5-Bromo-pyridine-3-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	382.97	1.13	LC11_2	
569	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	383.29	1.77	LC11_X	0,429
570	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	383.3	1.76	LC11_X	0,195
571	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	383.3	1.77	LC11_X	0,514
572	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4'-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	388.15	1.03	LC11_2	>10.0
573	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-6'-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	388.16	1.29	LC11_2	
574	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-morpholin-4-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	390.12	1.16	LC11_2	
575	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(4-morpholin-4-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	390.12	0.93	LC11_2	
576	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(2-morpholin-4-yl-pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	390.13	1.03	LC11_2	

577	(S)-3-[(6-Methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	390.2	1.26	LC11_	0,414
578	(S)-3-[(3-Methoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	392.08	0.91	LC11_	7,54
579	3-[(2,6-Bis-dimethylamino-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	392.14	1.01	LC11_2	
580	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	393.19	1.95	LC 11_X	15,6
581	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-butyric acid	395.17	1.94	LC 11_X	5,76
582	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	395.18	1.96	LC 11_X	0,16
583	(R)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	395.29	1.81	LC 11_X	>30.0
584	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	395.31	1.74	LC X	0,54
585	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	397.08	1.21	LC 11	8,67
586	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	399.13	1.92	LC 11_X	0,339

587	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-phenyl)-propionic acid	399.15	1.92	LC 11_X	7,35
588	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	399.23	4.49	LC 11_X	0,107
589	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	399.26	1.8	LC X	4,89
590	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	399.26	1.83	LC 11_X	0,339
591	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	399.27	1.83	LC 11_X	0,322
592	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(1-ethyl-3,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	401.13	1.14	LC 11_2	
593	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[2-(2,2-dimethyl-propionylamino)-pyridine-4-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.14	1.17	LC 11_2	
594	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	405.1	1.14	LC 11_2	
595	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	409.3	1.27	LC 11_2	1,42
596	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	411.1	1.27	LC 11_2	5,77

597	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	411.1	1.27	LC 11_2	1,45
598	3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid	411.18	1.2	LC 11_2	1,46
599	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	411.29	1.77	LC 11_X	2,83
600	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-cyclopropyl-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid	413.14	1.19	LC 11_2	
601	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[4-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	415.05	1.18	LC 11_2	3,85
602	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	415.09	1.94	LC 11_X	0,0623
603	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	415.12	1.98	LC 11_2	0,0803
604	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	415.25	1.83	LC_X	0,345
605	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	433.24	1.9	LC 11_X	2,28
606	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	433.25	1.87	LC 11_X	3,93

607	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	433.31	1.83	LC_X	0,88
608	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	433.31	1.87	LC_X	6,27
609	(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	433.32	1.85	LC_X	0,902
610	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	449.07	2.01	LC 11_X	2,32
611	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid	449.09	2.05	LC 11_X	0,27
612	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	449.13	1.98	LC 11_X	1,66
613	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	449.16	2.02	LC 11_X	0,406
614	(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	449.16	2.0	LC 11_X	0,315
615	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[3-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid	459.13	1.06	LC 11_2	3,58
616	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-phenyl-2-piperidin-1-yl-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	465.21	5.02	LC 11_2	10,4

617	(S)-3-{[6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	477.03	1.25	LC 11	0,1568
618	(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	474,31	1.19	LC 11	
619	(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	477.32	1.87	LC 11_X	
620	(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	477.29	2.02	LC 11_X	

(1) Mass spectroscopic characterization; observed mass number of the ion $[(M+H)^+]$, unless specified otherwise

(2) Cathepsin A inhibitory activity determined in the pharmacological test "Cathepsin A inhibitory activity" described below.

Pharmacological tests

a) Cathepsin A inhibitory activity

Recombinant human cathepsin A (residues 29-480, with a C-terminal 10-His tag; R&D Systems, # 1049-SE) was proteolytically activated with recombinant human cathepsin L (R&D Systems, # 952-CY). Briefly, cathepsin A was incubated at 10 µg/ml with cathepsin L at 1 µg/ml in activation buffer (25 mM 2-(morpholin-4-yl)-ethanesulfonic acid (MES), pH 6.0, containing 5 mM dithiothreitol (DTT)) for 15 min at 37 °C. Cathepsin L activity was then stopped by the addition of the cysteine protease inhibitor E-64 (N-(trans-epoxysuccinyl)-L-leucine-4-guanidinobutylamide;

Sigma-Aldrich, # E3132; dissolved in activation buffer/DMSO) to a final concentration of 10 µM.

The activated cathepsin A was diluted in assay buffer (25 mM MES, pH 5.5, containing 5 mM DTT) and mixed with the test compound (dissolved in assay buffer containing (v/v) 3 % DMSO) or, in the control experiments, with the vehicle in a multiple assay plate. After incubation for 15 min at room temperature, as substrate then bradykinin carrying an N-terminal ®Bodipy FL (4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-propionyl) label (JPT Peptide Technologies GmbH; dissolved in assay buffer) was added to the mixture. The final concentration of cathepsin A was 833 ng/ml and the final concentration of labeled bradykinin 2 µM. After incubation for 15 min at room temperature the reaction was stopped by the addition of stop buffer (130 mM 2-(4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-ethanesulfonic acid, pH 7.4, containing (v/v) 0.013 % ®Triton X-100, 0.13 % Coating Reagent 3 (Caliper Life Sciences), 6.5 % DMSO and 20 µM ebelactone B (Sigma, # E0886)).

Uncleaved substrate and product were then separated by a microfluidic capillary electrophoresis on a LabChip® 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) and quantified by determination of the respective peak areas. Substrate turnover was calculated by dividing product peak area by the sum of substrate and product peak areas, and the enzyme activity and the inhibitory effect of the test compound thus quantified. From the percentage of inhibition of cathepsin A activity observed with the test compound at several concentrations, the inhibitory concentration IC_{50}, i.e. the concentration which effects 50 % inhibition of enzyme activity was, calculated. IC_{50} values of various example compounds are given in Table 1 in µM.

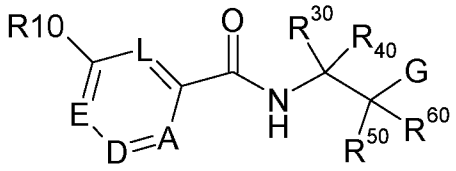
B) In vivo antihypertrophic and renoprotective activity

The in vivo pharmacological activity of the compounds of the invention can be investigated, for example, in the model of DOCA-salt sensitive rats with unilateral nephrectomy. Briefly, in this model unilateral nephrectomy of the left kidney (UNX) is

performed on Sprague Dawley rats of 150 g to 200 g of body weight. After the operation as well as at the beginning of each of the following weeks 30 mg/kg of body weight of DOCA (desoxycorticosterone acetate) are administered to the rats by subcutaneous injection. The nephrectomized rats treated with DOCA are supplied with drinking water containing 1 % of sodium chloride (UNX/DOCA rats). The UNX/DOCA rats develop high blood pressure, endothelial dysfunction, myocardial hypertrophy and fibrosis as well as renal dysfunction. In the test group (UNX/DOCA Test) and the placebo group (UNX/DOCA Placebo), which consist of randomized UNX/DOCA rats, the rats are treated orally by gavage in two part administrations at 6 a.m. and 6 p.m. with the daily dose of the test compound (for example 10 mg/kg of body weight dissolved in vehicle) or with vehicle only, respectively. In a control group (control), which consists of animals which have not been subjected to UNX and DOCA administration, the animals receive normal drinking water and are treated with vehicle only. After five weeks of treatment, systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) are measured non-invasively via the tail cuff method. For determination of albuminuria and creatinine, 24 h urine is collected on metabolic cages. Endothelial function is assessed in excised rings of the thoracic aorta as described previously (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). As a measure of myocardial hypertrophy and fibrosis, heart weight, left ventricular weight and the relation of hydroxyproline and proline are determined in excised hearts.

Claims

1. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;

D is chosen from the series consisting of C(R^2) and N;

E is chosen from the series consisting of C(R^3) and N;

L is chosen from the series consisting of C(R^4) and N;
where at least one and at most two of A, D, E or L is N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- and tetrazol-5-yl;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

R^2 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_7)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-CO-, (C_1-C_6)-alkyl-CO-HN-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, Het^4-$(O)_t$-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, R^{11}-O-, R^{12}-$N(R^{13})$-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O- and NC-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3 and wherein t is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^4 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, HO-, $NR^{12}R^{13}$, Het^2;

R^{10} is chosen from the series consisting hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, HO-, -$NR^{12}R^{13}$, Het^2, phenyl-C_sH_{2s}-$(O)_t$-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3 and wherein t is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

or R^1 and R^2 or R^2 and R^3 or form pyridyl;
or R^1 and R^2 are –C($(C_1$-$C_3)$-alkyl)=N-N($(C_1$-$C_3)$-alkyl)-;
or R^2 and R^3 are –NH-CH=N-;

with the proviso that one of R^1, R^2, R^3, R^4 or R^{10} is a cyclic substituent;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and R^{15};

R^{14} is $(C_1$-$C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di($(C_1$-$C_4)$-alkyl)N-C(O)-, Het^1-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-C(O)-NH- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_m$-;

R^{15} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting halogen, HO- and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-;

R^{16} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-;

R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, $R^{32}\text{-}C_uH_{2u}$- and $Het^3\text{-}C_uH_{2u}$-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{31} is $(C_1\text{-}C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-NH-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-$S(O)_2$-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents

chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;

R^{40} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

or R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ which is optionally substituted by one or more identical or different $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, wherein x is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{60} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl;

or R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$ which is optionally substituted by one or more identical or different $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, wherein y is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $–CH_2$-$(CH_2)_b$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, Het^4 and -$(CH_2)_b$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, N$((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and b is 0, 1 or 2;
R^{73} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl;
or
R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain

optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, HO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, Het^4, -$(CH_2)_x$-Phenyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-$(CH_2)_x$-O-, $-CF_3$, -CO-$(C_1$-$C_6)$-alkyl, $-NR^{12}R^{13}$, Het^2, $-CO-NR^{12}R^{13}$, CO-Het^2, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$- and NC-;
and wherein phenyl may be substituted by -CH=CH-CH=CH-, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -O-CF_2-O- or -N($(C_1$-$C_3)$-alkyl)-CH=CH-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

2. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 1, wherein
G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;
R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, di$((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;

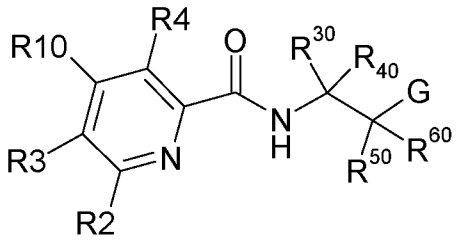
R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;
R^{40} is hydrogen.

3. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 and 2, wherein
G is R^{71}-O-C(O)-;
R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is 0;
R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, di$((C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;
R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series

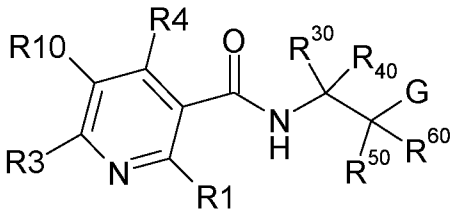
consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;
R^{40} is hydrogen.

4. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 3, wherein
R^{50} is hydrogen;
R^{60} is hydrogen.

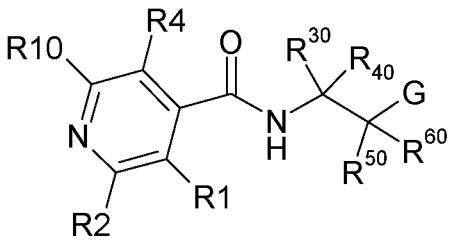
5. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 4, wherein formula I is selected from the series of subformulae I-1 to I-7



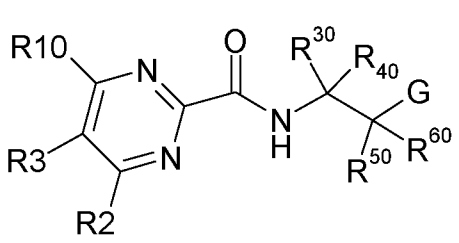
I-1



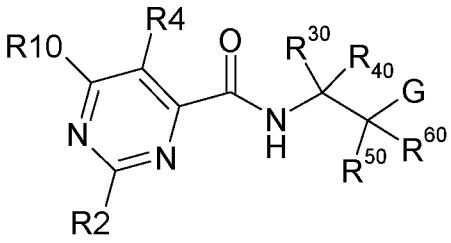
I-2



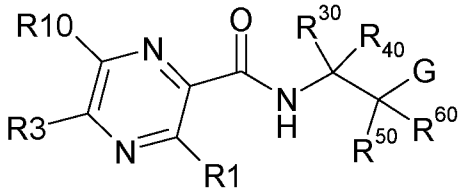
I-3



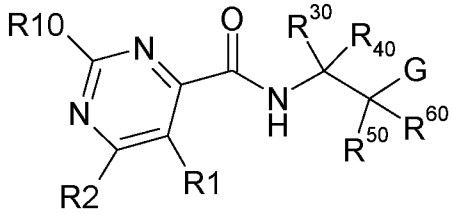
I-4



I-5

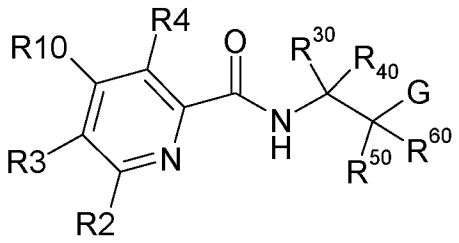


I-6



I-7

6. A compound of the formula I-1, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 5, wherein



I-1

R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, R^{11}-O-, HO-, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-; preferred HO- and(C_1-C_6)-alkyl

R^4 is hydrogen;

R^{10} is hydrogen.

7. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 5 or 6, wherein

R^3 is R^{11}-O-, wherein R11 is hydrogen or (C_1-C_{10})-alkyl.

8. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 5 to 7, wherein

R^3 is -O-CH_3.

9. A compound of the formula I, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 8, chosen from

(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(6-Chloro-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[3-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Bromo-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[4-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(6-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dichloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-o-Tolyl-3-[(6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-o-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-

phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-p-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,5-Dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-

propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-o-tolyl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,4-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dichloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3,2'-dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(4-fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3,2'-Dimethoxy-[2,3']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3'-Fluoro-3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-Methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Cyano-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(3'-fluoro-3-methoxy-[2,4']bipyridinyl-6-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrazin-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

3-Biphenyl-4-yl-3-[(6-chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(6-Chloro-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(3,5-Diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

3-Biphenyl-4-yl-3-[(3,5-diamino-6-chloro-pyrazine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid

(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-quinoline-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(6-Methoxy-biphenyl-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-Bromo-5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid.

10. A compound of the formula I, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 8, chosen from

(S)-3-[(5-Methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-o-Tolyl-3-[(6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-({6-[3-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-[(2,6-Dimethoxy-pyrimidine-4-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-[(5-Phenyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[3-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[4-(Pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dichloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2,3-Dimethyl-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[5-(2-Chloro-phenyl)-pyridine-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Methoxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-({5-Methoxy-6-[3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyridine-2-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-naphthalen-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-6-pyrazin-2-yl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(6-methoxy-5-naphthalen-2-yl-pyridine-3-carbonyl)-amino]-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(2-methyl-furan-3-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2,3-dimethyl-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[6-(2-chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[5-methoxy-6-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-propionic acid

(S)-3-[(5-Methoxy-6-m-tolyl-pyridine-2-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

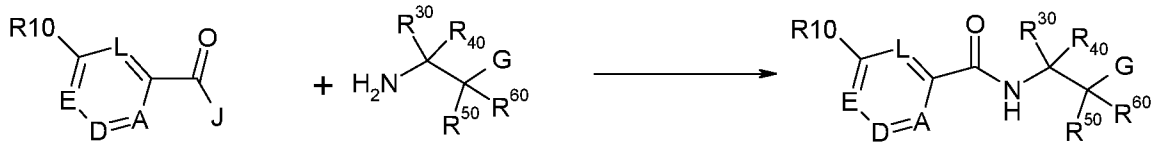
(S)-3-{[6-(4-Chloro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid

(S)-3-{[6-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-phenyl)-propionic acid

(S)-3-{[6-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-pyridine-2-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

11. A process for the preparation of a compound of the formula I or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically solvate of any of them as claimed in any

one or more of claims 1 to 10, comprising reacting a compound of the formula II with a compound of the formula III,



II III I

wherein the groups A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group, and the group J in the compound of the formula II is HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- or halogen.

12. A compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for use as a pharmaceutical.

13. A pharmaceutical composition, which comprises at least one compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. Use of a compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for the manufacture of a medicament for the treatment of heart failure, congestive heart failure, cardiomyopathy, myocardial infarction, left ventricular dysfunction, cardiac hypertrophy, valvular heart diseases, hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease, restenosis, vasvular permeability disorders, treatment of edema, thrombosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal failure, cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, immunological diseases, diabetic complications, fibrotic

diseases, pain, ischemia or reperfusion damage or neurodegenerative diseases, or for cardioprotection or renoprotection or as a diuretic (stand-alone treatment or in combination with established diuretics).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/051189

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4439 C07D213/81 C07D213/82 C07D217/22 C07D401/04
C07D401/12 C07D405/12 C07D413/04 C07D471/04 C07D487/04
A61P11/00

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)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GIARDINA G A M ET AL: "DISCOVERY OF A NOVEL CLASS OF SELECTIVE NON-PEPTIDE ANTAGONISTS FOR THE HUMAN NEUROKININ-3 RECEPTOR. 2. IDENTIFICATION OF (S)-N-(1-PHENYLPROPYL)-3-HYDROXY-2-PHENYLQUINOLINE-4-CARBOXAMIDE (SB 223412)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 42, no. 6, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 1053-1065, XP000882756, ISSN: 0022-2623, DOI: DOI:10.1021/JM980633C page 1053; table 1; compound 16 ----- -/--	1-14

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 February 2012	23/02/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/051189

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/035157 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ALBERT JEFFREY S [US]; ALHAMBRA CRISTOBAL [US]; K) 29 March 2007 (2007-03-29) claims 1,16; examples 1,5; table 1	1-14
X	WO 2009/153721 A1 (PFIZER LTD [GB]; CRAWFORTH JAMES MICHAEL [GB]; GLOSSOP PAUL ALAN [GB];) 23 December 2009 (2009-12-23) page 1; claims; compounds 68,362	1-14
X	US 2008/045568 A1 (DENG YONGQI [US] ET AL) 21 February 2008 (2008-02-21) page 84; claims 1,57.61; compounds 40,116	1-14
A	JP 2005 145839 A (JAPAN SCIENCE & TECH AGENCY) 9 June 2005 (2005-06-09) page 4; claim 4; compound 19	1-14
A	WO 2008/080969 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; KLING ANDREAS [DE]; HORNBERGER WILFRIED [DE]) 10 July 2008 (2008-07-10) pages 32,71; claims	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/051189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007035157 A1	29-03-2007	AR 058051 A1	23-01-2008
		CN 101268053 A	17-09-2008
		EP 1928834 A1	11-06-2008
		JP 2009508945 A	05-03-2009
		US 2008306110 A1	11-12-2008
		UY 29804 A1	30-04-2007
		WO 2007035157 A1	29-03-2007
WO 2009153721 A1	23-12-2009	CA 2725481 A1	23-12-2009
		EP 2307378 A1	13-04-2011
		JP 2011524894 A	08-09-2011
		US 2011306597 A1	15-12-2011
		WO 2009153721 A1	23-12-2009
US 2008045568 A1	21-02-2008	NONE	
JP 2005145839 A	09-06-2005	NONE	
WO 2008080969 A1	10-07-2008	AR 064693 A1	22-04-2009
		AR 077477 A2	31-08-2011
		AT 544758 T	15-02-2012
		AU 2007341232 A1	10-07-2008
		CA 2673580 A1	10-07-2008
		CN 101616908 A	30-12-2009
		CO 6190617 A2	19-08-2010
		EC SP099476 A	31-07-2009
		EP 2121653 A1	25-11-2009
		JP 2010514738 A	06-05-2010
		KR 20090097205 A	15-09-2009
		PE 16092008 A1	12-11-2008
		TW 200845979 A	01-12-2008
		US 2008234329 A1	25-09-2008
		US 2008234330 A1	25-09-2008
		US 2010298326 A1	25-11-2010
		UY 30850 A1	31-07-2008
		WO 2008080969 A1	10-07-2008

COLOMBIA

PODER

El (los)

SANOFI

Domiciliados en
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección para

con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de **patentes** de invención, su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan. Con relación a los derechos anteriormente mencionados o en defensa de estos

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales. .

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy
en
por

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

SANOFI

Of
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, obtain the protection for

which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of **patents**, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; with regard to the above mentioned rights or in defense of the same.

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 20January 2012

in Paris

by
Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

Je soussigné Me Antoine BAILLY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
Paris

CASTELLANOS & Co.

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.co

COUR D'APPEL DE PARIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 24508

9. Sceau :

10. Signature :

Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, la qualité en laquelle le signataire a agi et l'identité du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS
☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par M. Michaël FREDIER
Tel direct : 01 53 53 53 00 / Fax :01 53 53 53 01
Mail : mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICAT NOTARIAL

Je soussigné, Maître Antoine BAILLY, notaire soussigné de la Société Civile Professionnelle « BAILLY-POMMERY-CAURO » titulaire d'un Office Notarial à Paris (8ème) 30, rue la Boétie.

CERTIFIE ET ATTESTE QUE :

I. *SANOFI est une Société Française immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de PARIS sous le N° 395 030 844 et dont le siège est sis à Paris (75008), 54 rue La Boétie, que celle-ci est valablement constituée conformément aux lois françaises.*

II. *Mme Josiane MERLIER est bien connue de moi et est la personne ayant signé le document ci-avant.*

III. *Mme Josiane MERLIER dispose en sa qualité de Directeur Administration Brevets, des pouvoirs de représentation suffisants et est dûment qualifiée pour signer et représenter la Société SANOFI pour l'objet du document ci-avant.*

Fait à PARIS,
Le 11 avril 2012

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. *SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75008), 54 rue La Boétie, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;*

II. *Conozco a Dª Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;*

III. *Dª Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administratión de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.*

Hecho en PARÍS,
El 11 de abril 2012

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris-8e

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 24507

9. Sceau :

10. Signature :

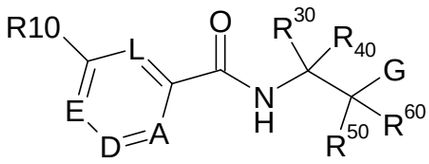
Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

RESUMEN

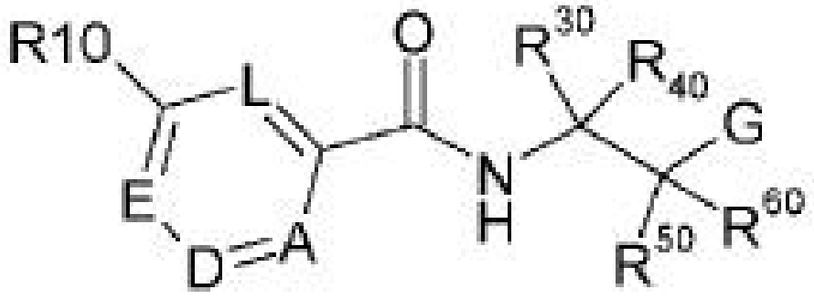
Derivados de ácido 3-heteroaroilamino-propiónico sustituidos y su uso como sustancias farmacéuticas

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I,



I

en la que A, D, E, L, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que son compuestos farmacéuticos activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.



(I)