

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/045339 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/009500

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. September 2006 (30.09.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 049 385.8
15. Oktober 2005 (15.10.2005) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

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

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KALLUS, Christopher [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HEITSCH, Holger [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

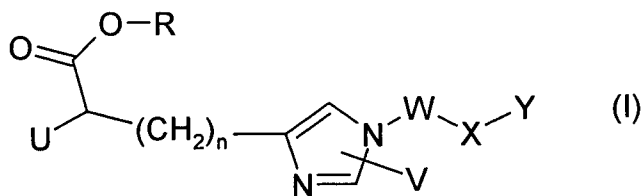
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

(54) Title: IMIDAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF TAFIA

(54) Bezeichnung: IMIDAZOLDERIVATE ALS INHIBITOREN VON TAFI-A



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), which act as inhibitors of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitors (TAFI). The compounds of formula (I) are suitable for the production of medicaments for the prophylaxis, secondary prevention and treatment of diseases that are associated with thromboses, embolisms, hypercoagulability or fibrotic changes.

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

WO 2007/045339 A1

IMIDAZOLDERIVATE ALS INHIBITOREN VON TAFI-A

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

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

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

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

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

verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten und worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist oder

5 4) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -Z steht, wobei Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet,

R für 1) Wasserstoffatom,

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

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

10 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

5) $-(C_1-C_{10})$ -Alkylen-O-C(O)-O-R1,

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

15 7) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het steht, worin Het wie oben definiert ist und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist,

V für 1) Wasserstoffatom,

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

20 3) Halogen,

4) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,

5) $-NO_2$,

6) $-NH_2$,

7) $-OH$ oder

25 8) $-CF_3$ steht,

W für $-(C_1-C_4)$ -Alkylen steht, wobei Alkylen unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht, dessen Ringsysteme 5 bis 13 Kohlenstoffatome enthalten, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder

30

vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können, wobei Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, mit Ausnahme des Falles das X für Pyridyl steht und Y Wasserstoffatom

5 bedeutet,

Y für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,

10 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

15 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus ein aromatischer fünf- bis dreizehngliedriger Heterocyclus ist, dessen Ringsysteme 5 bis 13 Kohlenstoffatome enthalten, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe

20 Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können, wobei Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl Null ist oder

Y für 1) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,

25 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus wie oben definiert ist und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl 1 ist,

- 5 R1 für 1) Halogen,
2) $-NO_2$,
3) $-CN$,
4) $-N(R_2)R_3$, wobei R2 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 10 1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
3) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,
4) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,
- 15 5) $-OH$,
6) $-C(O)-O-R_4$, wobei R4 für
1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
3) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,
- 20 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, steht,
- 7) $-C(O)-N(R_2)R_3$, wobei R2 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
8) $-O-CF_3$,
- 25 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist,
10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

- 11) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,
- 12) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,
- 13) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist,
- 14) $-SO_2-CH_3$ oder
- 15) $-SO_2-CF_3$ steht.
- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei n für eine ganze Zahl Null oder 1 steht,
- U für
- 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Z,
 - 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl-Z,
 - 3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Het-Z, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe
- Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Furazanyll, Imidazolidinyll, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolidinyll, 2-Isothiazolinyll, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyll, 2-Isoxazolinyll, Naphthyridinyll, Octahydroiso-chinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyll, Oxazolyl, Oxazolidinyll, Phenanthridinyll, Phenanthrolinyll, Phthalazinyll, Pteridinyll, Purinyll, Pyrazolidinyll, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyll, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridinyll, Pyridyl, Pyrimidinyll, Pyrrolidinyll, Pyrrolinyll, 2H-Pyrrolyll,

Pyrrolyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydro-chinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thienopyridin, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl und 1,3,4-Triazolyl, worin Het unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder $-CF_3$ substituiert ist oder

4) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -Alkylen-Z steht, wobei Z Amino, Amidino oder Guanidino bedeutet,

R für 1) Wasserstoffatom,

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

3) (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

4) $-(C_1-C_{10})$ -Alkylen-O-C(O)-O-R1 oder

5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Anthryl, Fluorenyl, Indanyl, Naphthyl, Phenyl oder Tetrahydronaphthalenyl, und unsubstituiert oder unabhängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, steht,

V für 1) Wasserstoffatom,

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

3) Halogen, wobei Halogen ausgewählt ist aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom oder Jod,

4) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

5) $-NO_2$,

6) $-NH_2$,

7) $-OH$ oder

8) $-CF_3$ steht,

W für $-(C_1-C_4)$ -Alkylen steht, wobei Alkylen unsubstituiert oder durch F oder Cl substituiert ist,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht, ausgewählt aus der Gruppe Acridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiofuranlyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl,

- Benzotetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Chinazolinyll, Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyll, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, Furyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyll, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, 5 Isobenzofuranyl, Isochinolinyll, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyll, Isoindolyl, Isothiazolidinyll, 2-Isothiazolinyll, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyll, 2-Isoxazolinyll, Naphthyridinyll, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, Phenanthridinyll, Phenanthrenyl, Phenazinyll, Phenothiazinyll, Phenoxathiinyll, 10 Phenoxazinyll, Phthalazinyll, Pteridinyll, Purinyll, Pyrazinyll, Pyroazolidinyll, Pyrazolinyll, Pyrazolyl, Pyridazinyll, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyll, Pyrrolyll, 6H-1,2,5-Thiadazinyll, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazinyll, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, 15 Thienoimidazolyl, Thienopyridin, Triazinyll, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, mit Ausnahme des Falles das X für Pyridyl steht und Y Wasserstoffatom 20 bedeutet,
- Y für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) -(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,
 - 3) -(C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder 25 dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,
 - 4) -(C₁-C₃)-Perfluoralkyl,
 - 5) -(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl Null ist oder

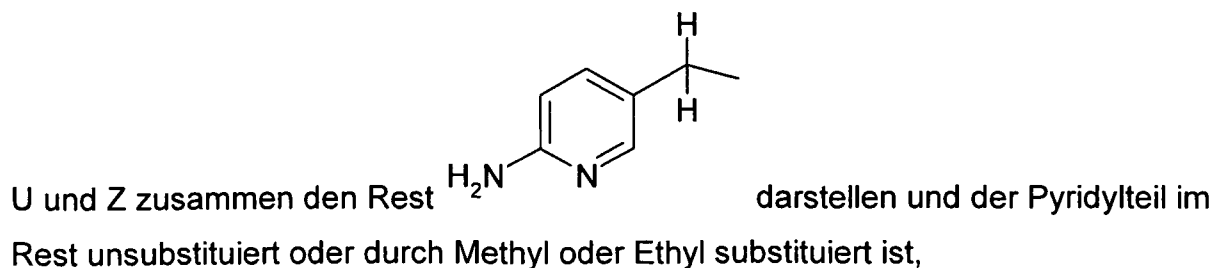
- 5 Y für 1) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,
2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,
3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und
10 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder
4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

15 wenn n die ganze Zahl 1 ist,

- R1 für 1) Halogen, wobei Halogen wie oben definiert ist,
2) $-NO_2$,
3) $-CN$,
4) $-N(R_2)-R_3$, wobei R2 und R3 gleich oder verschieden sind und
20 unabhängig voneinander für
1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
3) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
4) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
25 5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,
5) $-OH$,
6) $-C(O)-O-R_4$, wobei R4 für
1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
30 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

- 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
 5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, steht,
 7) $-C(O)-N(R_2)-R_3$, wobei R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 5 8) $-O-CF_3$,
 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist, wobei Halogen wie oben definiert ist,
 10 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
 11) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist, wobei Halogen wie oben definiert ist,
 12) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist, wobei Halogen wie oben definiert ist,
 15 13) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist, wobei Halogen wie
 20 oben definiert ist,
 14) $-SO_2-CH_3$ oder
 15) $-SO_2-CF_3$ steht.

25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei



n für die ganze Zahl Null steht,

R für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

V für 1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder

5 3) Fluor, Chlor oder Brom, steht,

W für $-(C_1-C_3)$ -Alkylen steht,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht, wobei Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-
10 Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienopyridin oder Thienyl, und Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

Y für 1) Wasserstoffatom,

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

3) $-CF_3$,

4) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

20 5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Indanyl, Naphthyl, Phenyl oder Tetrahydronaphthalenyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

25 6) Heterocyclus steht, wobei Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienopyridin oder Thienyl, und Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, und

30 R1 für Fluor, Chlor, Brom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, $-O-CH_3$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, oder

zweifach durch Fluor, Chlor, Brom oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl oder $-CF_3$ steht.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verbindung der Formel I, wobei
- U für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Z,
2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl-Z oder
3) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -Alkylen-Z steht,
wobei Z Amino, Amidino oder Guanidino bedeutet,
- 10 n für die ganze Zahl 1 steht,
R für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,
V für 1) Wasserstoffatom,
2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder
3) Fluor, Chlor oder Brom, steht,
- 15 W für $-(C_1-C_3)$ -Alkylen steht,
X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht, wobei
Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl,
1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-
Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und
20 Thienopyridin, und Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,
Y für 1) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder
ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert
ist,
25 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl wie oben definiert ist und
unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander
durch R1 substituiert ist, oder
3) Heterocyclus steht, wobei Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe
Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-
30 Oxadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-
Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienopyridin und Thienyl und der

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

R1 für Fluor, Chlor, Brom, -O-CH₃ oder -CF₃ steht.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I aus der Reihe
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol- 4-yl]- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-
15 4-yl}- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-methyl-butyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}- propionsäure,
- 20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-tert-butyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol- 4-yl]- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-
25 1H-imidazol-4-yl}- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}- propionsäure,
3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4'-isopropyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4'-tert-butyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-isoxazol-3-yl-methyl]-1H-
10 imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3,4-dichlor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-
20 ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-thiophen-2-yl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{3-[4-(4-chlor-benzyloxy)-phenyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-brom-thiophen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-
30 propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-phenyl-5-trifluormethyl-thiophen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-brom-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-p-tolyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-isobutyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopentyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclobutyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclohexyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclohexyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-methyl-butyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclobutyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-fluor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-benzyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-tert-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-tert-butyl-2,6-dimethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2-chlor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-sec-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-indan-5-yl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-cyclopentyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-isopropyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-cyclohexyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-propyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-phenethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 20 (S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäureethylester,
- (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäureethylester,
- 25 (S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 6-Amino-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-hexansäure,
- 30 3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(4-Amino-cyclohexyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure oder
3-(4-Amino-cyclohexyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure.

5

Unter dem Begriff „(C₁-C₄)-Alkyl“ oder „(C₂-C₈)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder 2 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-Propyl, Butyl, Iso-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Iso-Pentyl, Neopentyl, Hexyl,
10 2,3-Dimethylbutan, Neohexyl, Heptyl oder Octanyl.

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

15 Unter dem Begriff „-(C₁-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen (-CH₂-), Ethylen (-CH₂-CH₂-), Propylen (-CH₂-CH₂-CH₂-), Iso-Propylen, Iso-Butylen, Butylen oder tertiär-Butylen.

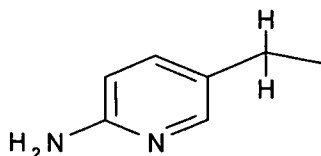
Diese Alkylenreste für den Rest W verbinden das N-Atom im Imidazolring mit dem
20 Rest X.

Unter dem Begriff „(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 8-gliedrige Mono-, Bicyclen oder überbrücken Cyclen wie den Monocyclen Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan, Cyclohexan, Cycloheptan oder Cyclooctan herleiten, die sich von den Bicyclen Bicyclo[4.2.0]octan, Octahydro-inden,
25 Decahydro-naphthalen, Decahydro-azulen, Decahydro-benzocyclohepten oder Dodecahydro-heptalen herleiten oder von den überbrücken Cyclen wie Spiro[2.5]octan, Spiro[3.4]octan, Spiro[3.5]nonan, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan oder Bicyclo[2.2.2]octan herleiten.

Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden
30 mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. Beispiele für -(C₆-C₁₄)-Aryl sind die Reste Anthryl, Fluorenyl, Indanyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Phenyl

oder Tetrahydronaphthalenyl. Indanyl-, Tetrahydronaphthalenyl- und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus“ werden Ringsysteme verstanden mit 5 bis 13 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei
5 miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl,
10 Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, Dioxolenyl, Furanyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isochromanyl, Isoindazolyl,
15 Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Naphthyridinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Oxothiolanyl, Phenanthridinyl, Phenanthrenyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyranyl, Pyrazinyl,
20 Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolinyl, Pyrrolyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazinyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thiopyranyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl,
25 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl.



Unter dem Rest wird das 5-Methylen-pyridin-2-ylamin verstanden, wobei das Pyridin über den Methylenrest an den Rest der Verbindung der Formel I gebunden ist.

Unter dem Begriff „Het“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoffatomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind

5 die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benz-isoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Cinnoliny, Deca-hydrochinoliny, Furazany, Imidazoli-diny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indoly, 3H-Indoly, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindoly, Isochinoliny, Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Naphthyridiny, Octahydroiso-chinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phthalaziny, Pteridiny, Puryny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, Tetrahydropyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thiazolyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl, Thienopyridin, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl und 1,3,4-Triazolyl, Bevorzugte Het-Ringe sind die Reste Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und Thienopyridin.

Unter dem Begriff „-(C₁-C₃)-Perfluoralkyl“ wird ein partiell oder vollständig fluorierter Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂,

-CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F,
-CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃,
-CF₂-CF₂-CHF₂ oder -CF₂-CF₂-CH₂F.

5 Unter dem Begriff „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Chlor oder Brom.

Unter dem Begriff „eine basische stickstoffhaltige Gruppe“ werden Reste verstanden, wobei die konjugierte Säure dieser Gruppe einen pKa von etwa 5 bis 15 hat.

Beispiele für diese basische stickstoffhaltige Gruppe sind Amino, Amidino
(Carbamimidoyl), Guanidino, Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Pyridiny oder
10 Aminopyridiny.

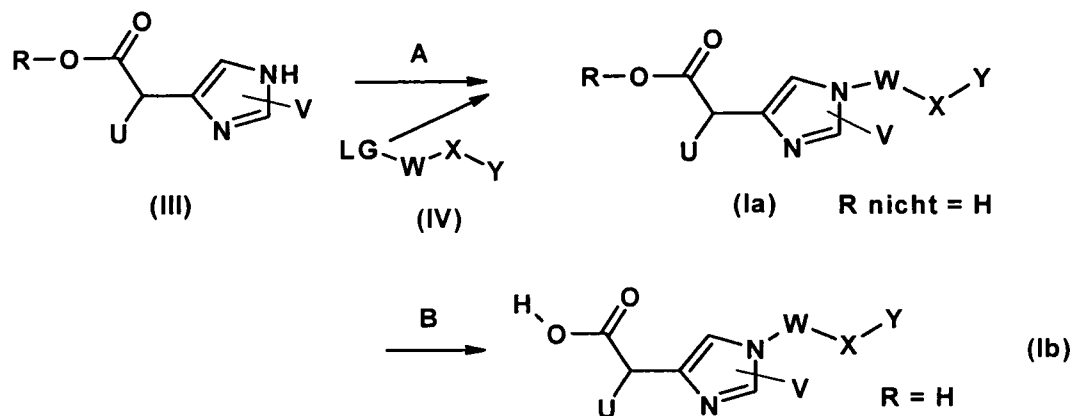
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach wohlbekannten Verfahren oder nach hier beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Funktionelle Gruppen der verwendeten Intermediate, beispielsweise Amino- oder
15 Carboxylgruppen wie der -COOR-Rest in der Verbindung der Formel I, können dabei durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden. Geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen sind beispielsweise die t-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl- oder die Phtalolylgruppe sowie die Trityl- oder Tosylschutzgruppe. Geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind beispielsweise Alkyl-, Aryl- oder
20 Arylalkylester. Schutzgruppen können durch wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Green, T.W., Wutz, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience, oder Kocienski, P., *Protecting Groups* (1994), Thieme). Der Begriff Schutzgruppe kann auch entsprechende polymergebundene Schutzgruppen umfassen. Solcherart
25 maskierte Verbindungen gemäß Formel (I), in der beispielsweise die funktionellen Gruppen der Reste U, V, X oder W gegebenenfalls ebenfalls maskiert sein können, können, obwohl gegebenenfalls selber pharmakologisch nicht aktiv, gegebenenfalls nach Administration in Säugern durch Metabolisierung zu den erfindungsgemäßen, pharmakologisch aktiven Verbindungen umgewandelt werden.

30 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines

physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, wobei in Formel I jeweils $n=0$ ist, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I nach Schema 1 herstellt, wobei R, U, V, W, X und Y die jeweils oben angegebenen Bedeutungen haben -und LG eine geeignete Abgangsgruppe wie -Cl, -Br, -I, -O-Tosyl oder -O-Mesyl darstellen:

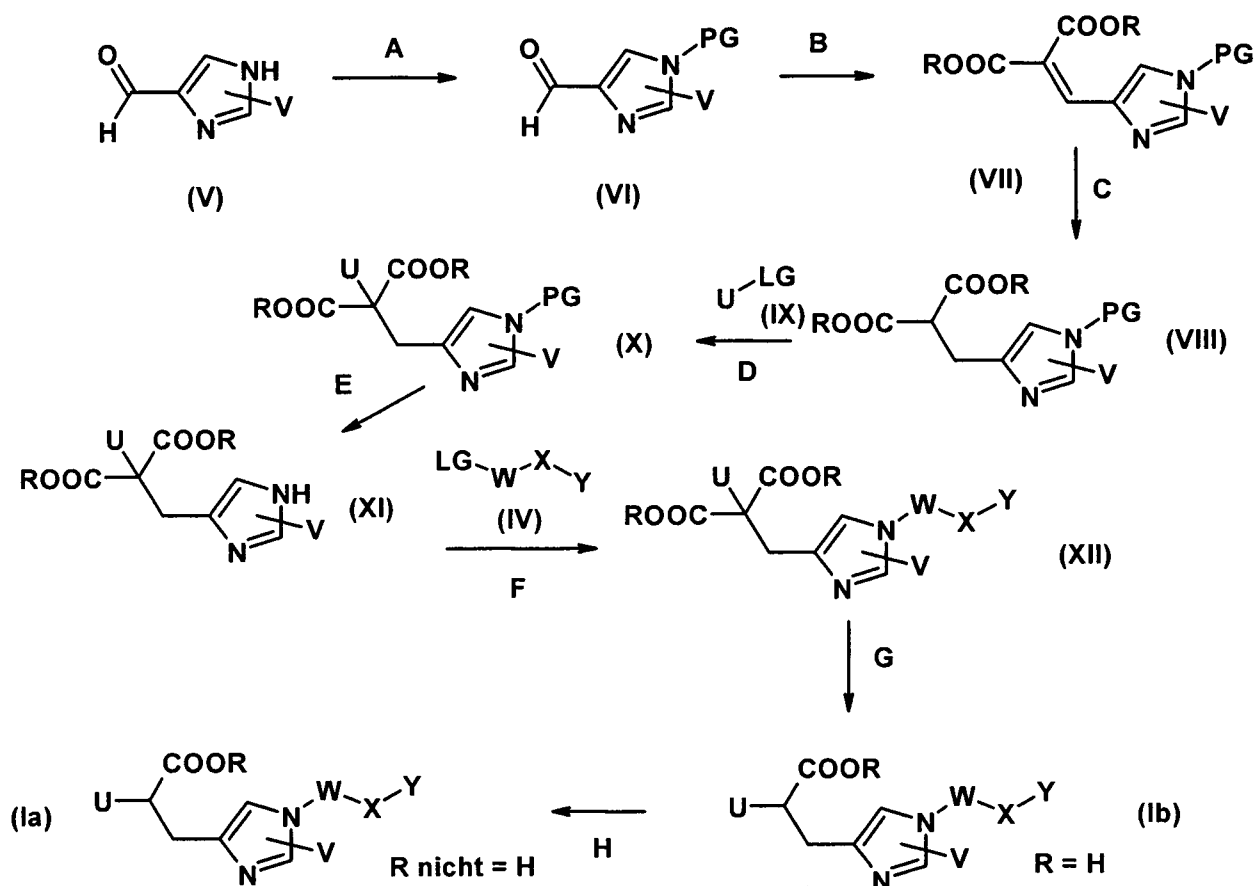
Schema 1:



In einem Verfahrensschritt A wird die Verbindung der Formel III in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) gelöst, mit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldi-silazan deprotoniert und mit Verbindungen der Formel IV zur Reaktion gebracht. Die erhaltenen Verbindungen Ia können in einem Verfahrensschritt B durch geeignete Spaltung der Estergruppe, wobei R nicht H ist (vgl. z. B. Kocienski, P.J., *Protecting groups*, Thieme 1994) zu den Verbindungen Ib mit $R = H$ umgesetzt werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, wobei in Formel I jeweils $n=1$ ist, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I nach Schema 2 herstellt, wobei R, U, V, W, X und Y die jeweils oben angegebenen Bedeutungen haben und LG eine geeignete Abgangsgruppe wie -Cl, -Br, -I, -O-Tosyl oder -O-Mesyl darstellen:

Schema 2

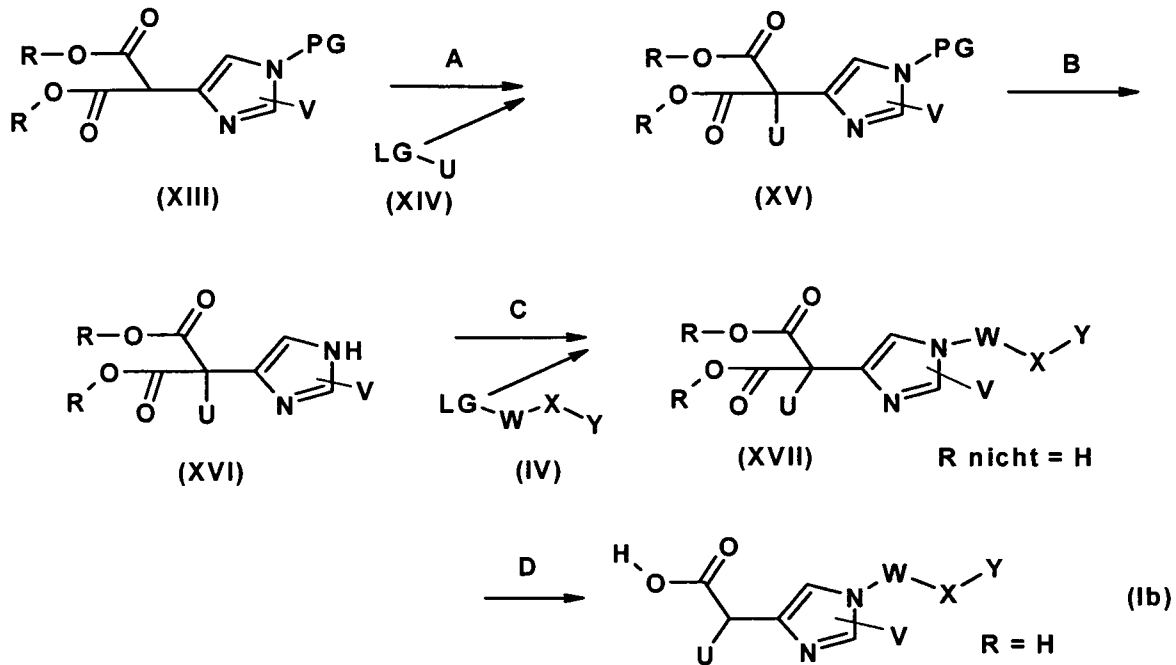


- In diesem Verfahren nach Schema 2 werden Verbindungen der Formel V im Schritt A mit einer geeigneten literaturbekannten Imidazolschutzgruppe versehen. Als geeignete
- 5 Schutzgruppe PG wird dafür vorzugsweise die in der Peptidchemie gebräuchlichen N-Schutzgruppen verwendet, beispielsweise Schutzgruppen vom Urethan-Typ, wie Benzylloxycarbonyl(Z), t-Butylloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl (Fmoc) und Allyloxycarbonyl (Aloc) oder vom Säureamid-Typ insbesondere Formyl, Acetyl oder Trifluoracetyl, vom Alkyl-Typ wie Benzyl, oder vom Silyltyp, insbesondere 2-
- 10 (Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM) (P. Kociński, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994). Besonders geeignet sind auch Schutzgruppen von Sulfonamidtyp wie p-Tosyl (Ts) oder Mesyl (Ms) (z.B. in Anlehnung an Helferich, B.; Boshagen, H.; Chem Ber 1959, 92, 2813). Die Einführung der Aminoschutzgruppe PG erfolgt nach Methoden wie sie in Houben-Weyl "Methoden der Org. Chemie", Band 15/1 beschrieben sind.
- 15 Im Verfahrensschritt B werden die so erhaltenen Verbindungen der Formel VI durch Knoevenagel-Kondensation (Organikum, VCH-Wiley, 22. Auflage 2004, S. 527ff) mit einem Malonesterderivat zu Verbindungen der Formel VII umgewandelt. Der

Verfahrensschritt C umfaßt die Hydrierung von Verbindungen der Formel VII zu Verbindungen der Formel VIII durch Übertragung von Wasserstoff in einem polaren protischen Solvens wie beispielsweise Methanol oder Ethanol gegebenenfalls unter Zusatz einer Base mit Hilfe eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators wie zum Beispiel Palladium auf Kohle. In einem Verfahrensschritt D wird die Verbindung der Formel VIII in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran gelöst, mit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid, Lithiumhexamethyldisilazan oder Kaliumcarbonat deprotoniert und mit Verbindungen der Formel IX, in der LG die oben angegebenen Bedeutungen hat, zur Reaktion gebracht. Der Verfahrensschritt E umfaßt die Abspaltung der Imidazolschutzgruppe PG in Formel X nach literaturüblichen Verfahren zu Verbindungen der Formel XI. In einem Verfahrensschritt F wird die Verbindung der Formel XI in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran gelöst, mit einer geeigneten Base wie Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldisilazan deprotoniert und mit Verbindungen der Formel IV, in der LG die oben angegebenen Bedeutungen hat, zur Reaktion gebracht. Der Verfahrensschritt G umfaßt die Spaltung der Estergruppen in -COOR sowie die literaturübliche Decarboxylierung des entstandenen Malonsäurederivates in wäßrigen sauren Medien, gegebenenfalls bei erhöhten Temperaturen sowie gegebenenfalls die komplette oder partielle Entfernung der gegebenenfalls in U, V, W, X und Y enthaltenen Schutzgruppen aus den Verbindungen gemäß Formel XII zu Verbindungen der Formel Ib, in denen R einem Wasserstoffatom entspricht. Verbindungen der Formel Ia, in denen R nicht gleich Wasserstoff ist, können durch den Verfahrensschritt H durch literaturübliche Veresterungsverfahren erzeugt werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, wobei in Formel I jeweils $n=0$ ist, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man die Verbindung der Formel I nach Schema 3 herstellt, wobei PG, R, U, V, W, X und Y die jeweils oben angegebenen Bedeutungen haben und LG eine geeignete Abgangsgruppe wie -Cl, -Br, -I, -O-Tosyl oder -O-Mesyl darstellen:

Schema 3:



- 5 In einem Verfahrensschritt A wird die Verbindung der Formel XIII in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) gelöst, mit einer geeigneten Base wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldi-silazan deprotoniert und mit Verbindungen der Formel XIV zur Reaktion gebracht. Der Verfahrensschritt B umfaßt die Abspaltung der
- 10 Imidazolschutzgruppe PG in Formel XV nach literaturüblichen Verfahren zu Verbindungen der Formel XVI. In einem Verfahrensschritt C wird die Verbindung der Formel XVI in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF) oder Tetrahydrofuran (THF) gelöst, mit einer geeigneten Base wie Cäsiumcarbonat, Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldi-silazan deprotoniert und mit Verbindungen
- 15 der Formel IV zur Reaktion gebracht. Der Verfahrensschritt D umfaßt die Esterspaltung und Decarboxylierung nach literaturüblichen Verfahren zum Beispiel durch Erhitzen in wässrigen Säuren oder Laugen.

Die Synthese von Verbindungen der Formel III kann in Anlehnung zu dem in *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5294-5297 angegebenen Verfahren erfolgen. Die Herstellung der Verbindungen der Formel IV erfolgt nach bekannten Verfahren und kann

beispielsweise in Anlehnung an die in Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2 oder in *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4191-4195 beschriebenen Methoden erfolgen. 2-Brommethyl-6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin kann aus dem in *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-*
5 *Organic Chemistry* **1981**, *9*, 2509-17 beschriebenen 6-Chlor-thieno[2,3-b]pyridine-2-carbaldehyd nach obigen Verfahren gewonnen werden.

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

10 Als Lösungsmittel für die Verfahrensschritte (A) und (B) in Schema 1 sowie für die Verfahrensschritte (D) und (F) in Schema 2 und (A) und (C) in Schema 3 eignen sich inerte organische Lösungsmittel. Hierzu gehören beispielsweise Ether wie Dioxan, THF oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan, Benzol, Toluol oder Xylol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid
15 oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, aliphatische Nitrile wie Acetonitril, oder andere Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidinon. Für die Verfahrensschritte (A), (B), (E) und (H) in Schema 2 kommen über die genannten Lösungsmittel hinaus auch halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform und Dichlorethan in Frage. Bevorzugte Lösungsmittel für Schritt (C) in
20 Schema 2 und (B) in Schema 3 sind niedere aliphatische Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Für den Schritt (G) und (D) in Schema 3 kommen wäßrige säurehaltige Lösungsmittelgemische in Frage. Ebenso ist es möglich, Gemische der jeweils genannten Lösungsmittel anzuwenden.

Als Basen für die Verfahrensschritte (A) und (B) in Schema 1 sowie (A), (B), (C), (D),
25 (E), (F) und (H) in Schema 2 und (A) und (C) in Schema 3 eignen sich die üblichen anorganischen und organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithium-diisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin, Triethylamin,
30 Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (DBU),

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

- Eine nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete
5 Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren
Formen auftritt, kann durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen,
Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler
enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen
Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren
10 aufgetrennt werden (Verfahren b), oder
die nach Schema 1 hergestellte Verbindung der Formel I kann entweder in freier Form
isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in
physiologisch verträgliche Salze umwandelt werden (Verfahren d).
- 15 Im Verfahrensschritt c) wird die Verbindung der Formel I, sofern sie als Gemisch von
Diastereomeren oder Enantiomeren auftritt oder bei der gewählten Synthese als deren
Gemische anfällt, in die reinen Stereoisomeren getrennt, entweder durch
Chromatographie an einem gegebenenfalls chiralen Trägermaterial, oder, sofern die
racemische Verbindung der Formel I zur Salzbildung befähigt ist, durch fraktionierte
20 Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten
diastereomeren Salze. Als chirale Stationärphasen für die dünnschicht- oder
säulenchromatographische Trennung von Enantiomeren eignen sich zum Beispiel
modifizierte Kieselgelträger (sogenannte Pirkle-Phasen) sowie hochmolekulare
Kohlenhydrate wie Triacetylcellulose. Für analytische Zwecke sind nach
25 entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch
gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur
Enantiomerentrennung der racemischen Carbonsäuren werden mit einer optisch
aktiven, in der Regel kommerziell erhältlichen Base wie (-)-Nicotin, (+)- und (-)-
Phenylethylamin, Chininbasen, L-Lysin oder L- und D-Arginin die unterschiedlich
30 löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als
Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden
und aus den so gewonnenen diastereomeren Salzen die reinen Enantiomeren

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

5 Auch kann man chirale Verbindungen, die Alkohol- oder Amin-funktionen enthalten, mit entsprechend aktivierten oder gegebenenfalls N-geschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die entsprechenden Ester oder Amide, oder umgekehrt chirale Carbonsäuren mit carboxygeschützten enantiomerenreinen Aminosäuren in die Amide oder mit enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, in die

10 entsprechenden chiralen Ester überführen. Sodann kann die Chiralität des in enantiomerenreiner Form eingebrachten Aminosäure- oder Alkoholrestes zur Trennung der Isomeren genutzt werden, indem man eine Trennung der nunmehr vorliegenden Diastereomeren durch Kristallisation oder Chromatographie an geeigneten Stationärphasen vornimmt und danach den mitgeführten chiralen

15 Molekülteil mittels geeigneter Methoden wieder abspaltet.

Weiterhin ergibt sich bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen die Möglichkeit, zur Herstellung der Gerüststrukturen diastereo- oder enantiomerenreine Ausgangsprodukte einzusetzen. Dadurch können auch andere oder vereinfachte

20 Verfahren zur Aufreinigung der Endprodukte eingesetzt werden. Diese Ausgangsprodukte wurden zuvor nach literatur-bekanntem Verfahren enantiomeren- oder diastereomerenrein hergestellt. Das kann insbesondere bedeuten, dass in der Synthese der Grundgerüste entweder enantioselektive Verfahren zum Einsatz kommen, oder aber eine Enantiomeren- (oder Diastereomeren-) Trennung auf früher

25 Synthesestufe und nicht erst auf der Stufe der Endprodukte durchgeführt wird. Ebenso kann eine Vereinfachung der Trennungen dadurch erreicht werden, dass zwei- oder mehrstufig vorgegangen wird.

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer

30 Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze wie Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Hemisulfate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der

Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren. Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich derer stereoisomere Form, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Die Verbindungen der Formel I bilden mit basischen Reagenzien wie Hydroxiden, Carbonaten, Hydrogencarbonaten, Alkoholaten sowie Ammoniak oder organischen Basen, beispielsweise Trimethyl- oder Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin oder Triethanolamin, Trometamol oder auch basischen Aminosäuren, etwa Lysin, Ornithin oder Arginin, stabile Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze. Sofern die Verbindungen der Formel I basische Gruppen aufweisen, lassen sich mit starken Säuren auch stabile Säureadditionssalze herstellen. Hierfür kommen sowohl anorganische als auch organische Säuren wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Hemischwefel-, Phosphor-, Methansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, 4-Brombenzol-sulfon-, Cyclohexylamid-sulfon-, Trifluormethylsulfon-, 2-Hydroxyethansulfon-, Essig-, Oxal-, Wein-, Bernstein-, Glycerolphosphor-, Milch-, Äpfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron- Palmitin-, oder Trifluoressigsäure in Frage.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I und/oder eine gegebenenfalls stereoisomere Form der Verbindung der Formel I, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe, Sekundär-Prevention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung von TAF1a behandelbar sind. So eignen sich TAF1a Inhibitoren sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine Langzeittherapie. TAF1a Inhibitoren können eingesetzt werden in Patienten, die an Störungen des Wohlbefindens oder Krankheiten leiden, die mit

Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

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

TAFIa Inhibitoren eignen sich für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen. Weiterhin eignen sich TAFIa Inhibitoren für die Prophylaxe und Behandlung von Patienten mit Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen. Störungen des hämostatischen Systems (beispielsweise Fibrinablagerungen) wurden impliziert in Mechanismen, die zu Tumorwachstum und Tumormetastasierung führen, sowie bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose. TAFIa Inhibitoren eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.

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

30

Die Applikation der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann durch orale, inhalative, rektale oder transdermale Applikation oder durch subkutane, intraartikuläre,

intraperitoneale oder intravenöse Injektion erfolgen. Bevorzugt ist die orale Applikation. Eine Beschichtung mit TAFIa Inhibitoren von Stents und anderen Oberflächen, die im Körper mit Blut in Kontakt kommen, ist möglich.

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

10

Geeignete feste oder galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit

- 15 Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder
- 20 Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

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

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

30

Für die Behandlung eines erwachsenen, etwa 70 kg schweren Patienten sind je nach Wirksamkeit der Verbindung gemäß Formel I, Tagesdosen von etwa 2 mg bis 1000

mg Wirkstoff, bevorzugt etwa 50 mg bis 500 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch 5 Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

TAFIa Inhibitoren können sowohl als Monotherapie als auch in Kombination oder gemeinsam mit allen Antithrombotika (Antikoagulanzen und Plättchenaggregationshemmer), Thrombolytika (Plasminogenaktivatoren jeglicher Art), 10 anderen profibrinolytisch wirksamen Substanzen, Blutdrucksenkern, Regulatoren des Blutzuckers, Lipidsenkern und Antiarrhythmika verabreicht werden.

Beispiele

Endprodukte werden in der Regel durch massenspektroskopische Methoden (FAB-, 15 ESI-MS) und ¹H-NMR bestimmt, angegeben sind jeweils der Hauptpeak oder die beiden Hauptpeaks. Temperaturangaben in Grad Celsius, Ausb. bedeutet Ausbeute, RT oder Raumtemp. bedeutet Raumtemperatur (21 °C bis 24 °C), i. Vak. steht für im Vakuum. Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen.

20 Wenn nicht anders aufgeführt, wurden die LC/MS-Analysen unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Methode A: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH₃CN + 0,05% Trifluoressigsäure (TFA): H₂O + 0,05% TFA, Gradient: 5:95 (0 min) nach 95:5 (2,5 min) nach 95:5 (3,0 min), Fluß: 1,3 mL/min., Temperatur: 25 30 °C.

Methode B: Säule: YMC Jsphere 33x2,1 mm, Packungsmaterial 4 µm, Laufmittel: CH₃CN + 0,05% TFA: H₂O + 0,05% TFA, Gradient: 5:95 (0 min) nach 95:5 (3,4 min) nach (4,4 min), Fluss: 1 mL/min, Temperatur: 30 °C.

Soweit nicht anders angegeben, wurden chromatographische Trennungen an 30 Kieselgel mit Ethylacetat/Heptan-Gemischen als Laufmittel durchgeführt. Präparative Trennungen an Reversed Phase-(RP)-Kieselgel (HPLC) wurden, soweit nicht anders angegeben, unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Säule Merck Hibar RT 250-

25 LiChrospher 100 RP-18e 5µm, mobile Phase A: H₂O + 0,1% TFA, Phase B: 80% Acetonitril + 0,1% TFA, Fluss 25 ml/min, 0-7 min 100% A , 7-22 min auf 100% B, 22-30 min 100% B, 30-33 min auf 100% A, 33-35 min 100% A.

Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck
5 bei 35 °C bis 45 °C am Rotationsverdampfer.

Beispiel 1

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

10 a) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäuremethylester Trifluoressigsäure

Eine Lösung von 0,300 g (1,218 mmol) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäuremethylester in 5 mL absolutem Dimethylformamid (DMF) wurde unter Argon mit 0,032 g (1,340 mmol) Natriumhydrid versetzt und 30 min bei RT gerührt.

15 Anschließend fügte man 0,339 g (1,218 mmol) 3-Brommethyl-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol hinzu, rührte für weiter 3 h bei RT und engte das Reaktionsgemisch ein. Der Rückstand wurde über präparative HPLC gereinigt. Gefriertrocknung der Wertfraktionen lieferte die Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz. Ausb. 0,450 g (66%).

20 LC/MS: R_t = 1,17 min, [M+H]⁺ = 444 (Methode A).

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

Eine Lösung bestehend aus 0,45 g (0,81 mmol) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäuremethylester
25 in 10 mL halbkonzentrierter Salzsäure wurde 1h bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde eingengt und das Rohprodukt wurde über präparative HPLC gereinigt. Gefriertrocknung der Wertfraktionen lieferte die Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz. Ausbeute 0,35 g (80%).

LC/MS: R_t = 1,17 min, [M+H]⁺ = 430, Chloropattern (Methode A). ¹H-NMR (DMSO-d₆,
30 500 MHz): δ [ppm] = 13,75 (s, br, 1H), 8,81 (s, br, 1H), 8,00 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H).

Beispiel 2

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

- 5 a) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäuremethylester

Eine Lösung von 0,400 g (1,624 mmol) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäuremethylester in 15 mL absolutem DMF wurde unter Argon mit 0,041 g (1,624 mmol) Natriumhydrid versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend fügte man 0,387 g (1,624 mmol) 3-Brommethyl-5-phenyl-isoxazol hinzu, rührte für weiter 3h bei RT und engte dann das Reaktionsgemisch ein. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, es wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser 90:10:1:1). Gefriertrocknen der Wertfraktionen lieferte die Titelverbindung als Acetat. Ausb. 0,600 g (80%).
15 LC/MS: R_t = 1,1 min, [M+H]⁺ = 404 (Methode B).

b) 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Eine Lösung von 0,564 g (1,216 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2a) in 45 mL THF/Methanol (2:1, v/v) wurde mit 6,1 mL (6,1 mmol) 1M Lithiumhydroxyd-Lösung versetzt und 2h bei 50 °C erwärmt. Die organischen Lösungsmittel wurden abdestilliert und der Rückstand über einer präparativen HPLC gereinigt. Gefriertrocknung der Wertfraktionen lieferte die Titelverbindung als Trifluoressigsäuresalz. Ausbeute 0,314 g (51%).
20

25 LC/MS: R_t = 1,08 min, [M+H]⁺ = 390 (Methode A). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ [ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,89 (s, br, 1H), 8,03 (s, br, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H).

30 Beispiel 3

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(5-chloro-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 5-Bromomethyl-2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-thiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,03$ min, $[M+H]^+ = 446$, Chloropattern (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,65 (s, br, 1H), 8,02 (s, br, 2H), 7,98 (s, 1H),
5 7,72 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H).

Beispiel 4

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-
10 propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-Brommethyl-6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,85$ min, $[M+H]^+ = 414$, Chloropattern (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,65 (s, br, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,94 (s, br, 2H),
15 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H).

Beispiel 5

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-
4-yl}-propionsäure

20 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Brommethyl-5-(4-methoxy-phenyl)-isoxazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,04$ min, $[M+H]^+ = 420$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,91(s, br, 1H), 8,03 (s, br, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (m, 2H),
25 7,57 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,12 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

Beispiel 6

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-methyl-butyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-
propionsäure

30 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Brommethyl-5-(3-methyl-butyl)-isoxazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,11$ min, $[M+H]^+$ 384 = (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,82 (s, br, 1H), 8,02 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,76 (t, 2H), 1,59-1,48 (m, 3H), 0,88 (d, 6H).

5

Beispiel 7

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-Brommethyl-5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol gewonnen.

10

LC/MS: $R_t = 1,09$ min, $[M+H]^+ = 447$, Chloropattern (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,68 (s, br, 1H), 7,98 (s, br, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,05 (t, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

15

Beispiel 8

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-Chlormethyl-5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol gewonnen.

20

LC/MS: $R_t = 1,13$ min, $[M+H]^+ = 441$, Chloropattern (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,70 (s, br, 1H), 7,98 (m, 4H), 7,71 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

25

Beispiel 9

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-tert-butyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-tert-Butyl-5-chlormethyl-[1,3,4]thiadiazol gewonnen.

30

LC/MS: $R_t = 0,89$ min, $[M+H]^+ = 387$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,6 (s, br, 1H), 8,55 (s, br, 1H), 8,01 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,12 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H).

5 Beispiel 10

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Chlormethyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

10 LC/MS: $R_t = 1,12$ min, $[M+H]^+ = 459$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,72 (s, br, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

15 Beispiel 11

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Chlormethyl-5-(3-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

20 LC/MS: $R_t = 1,07$ min, $[M+H]^+ = 459$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,9 (s, br, 1H), 8,79 (s, br, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,02 (s, br, 2H), 7,92 (t, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H).

25 Beispiel 12

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

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-Chlormethyl-5-cyclopropyl-[1,3,4]-thiadiazol gewonnen.

30 LC/MS: $R_t = 0,62$ min, $[M+H]^+ = 371$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,59 (s, br, 1H), 8,00 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H),

6,88 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).

Beispiel 13

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

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Chlormethyl-5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,87$ min, $[M+H]^+ = 391$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ
10 [ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,76 (s, br, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,06 (s, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,68 (t, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H).

Beispiel 14

15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 5-Chlormethyl-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,89$ min, $[M+H]^+ = 451$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ
20 [ppm] = 13,5 (s, br, 1H), 8,62 (s, br, 1H), 7,99 (s, br, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,72, (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H).

Beispiel 15

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Chlormethyl-5-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,96$ min, $[M+H]^+ = 421$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ
30 [ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,69 (s, br, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H).

Beispiel 16

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4'-isopropyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 5-

5 Chlormethyl-3-(4-isopropyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,19$ min, $[M+H]^+ = 433$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,5 (s, br, 1H), 8,53 (s, br, 1H), 8,02 (s, br, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,06 (t, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,04-2,92 (m, 2H), 1,22 (d, 6H).

10

Beispiel 17

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4'-tert-butyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 5-

15 Chlormethyl-3-(4-tert-butyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,26$ min, $[M+H]^+ = 447$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,6 (s, br, 1H), 8,52 (s, br, 1H), 8,00 (s, br, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,05 (t, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 1,32 (s, 9H).

20

Beispiel 18

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

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-

25 Brommethyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-isoxazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,77$ min, $[M+H]^+ = 411$ (Methode A), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,88 (s, br, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,72 (s, 3H).

30

Beispiel 19

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3,4-dichlor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-

5 Brommethyl-5-(3,4-dichlor-phenyl)-isoxazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,18$ min, $[M+H]^+ = 458$, Dichloropattern (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,83 (s, br, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, br, 2H), 7,86 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

10

Beispiel 20

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 5-

15 Chlormethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,90$ min, $[M+H]^+ = 421$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,5 (s, br, 1H), 8,56 (s, br, 1H), 8,01 (s, br, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H).

20

Beispiel 21

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

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-

25 Brommethyl-5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,81$ min, $[M+H]^+ = 407$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,78 (s, br, 1H), 8,03 (s, br, 2H), 7,98 (d, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H).

30 Beispiel 22

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 2-Brommethyl-5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,87$ min, $[M+H]^+ = 437$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,77 (s, br, 1H), 8,02 (s, br, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,72 (m, 2H),
5 7,52 (s, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

Beispiel 23

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure
10

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Chlormethyl-5-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,72$ min, $[M+H]^+ = 410$ (Methode A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,6 (s, br, 1H), 8,60 (s, br, 1H), 7,98 (s, br, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,44 (s, 1H),
15 6,86 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Beispiel 24

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-thiophen-2-yl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure
20

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Brommethyl-5-thiophen-2-isoxazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,86$ min, $[M+H]^+ = 396$ (Methode B). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,9 (s, br, 1H), 8,90 (s, br, 1H), 8,02 (s, br, 2H), 8,86 (d, 1H), 7,70 (m, 3H),
25 7,58 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,89 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H).

Beispiel 25

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure
30

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 5-(tert-Butyl)-3-(Chlormethyl)-1,2,4-Oxadiazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,77$ min, $[M+H]^+ = 371$ (Methode B). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,80 (s, br, 1H), 8,06 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,42 (t, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 1,48 (s, 9H).

5 Beispiel 26

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{3-[4-(4-chlor-benzyloxy)-phenyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-[4-(4-Chlor-benzyloxy)-phenyl]-5-chlormethyl-[1,2,4]oxadiazol gewonnen.

10 LC/MS: $R_t = 1,36$ min, $[M+H]^+ = 371$, Chlorpattern, (Methode A).

Beispiel 27

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

15 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-4-brom-thiophen-2-ylmethylester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,80$ min, $[M+H]^+ = 407$, Bromopattern (Methode A).

Beispiel 28

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus 3-Brommethyl-5-methyl-isoxazol gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,52$ min, $[M+H]^+ = 328$ (Methode A).

Beispiel 29

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-phenyl-5-trifluormethyl-thiophen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-4-phenyl-5-trifluormethyl-thiophen-2-ylmethylester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,36$ min, $[M+H]^+ = 473$ (Methode A).

15 Beispiel 30

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-[5-(4-brom-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-brom-phenyl)-isoxazol-3-ylmethylester gewonnen.

20 LC/MS: $R_t = 1,11$ min, $[M+H]^+ = 468$, Brompattern (Methode A).

Beispiel 31

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-p-tolyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

25 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-methyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethylester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,07$ min, $[M+H]^+ = 404$ (Methode A).

Beispiel 32

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Toluol-4-sulfonsäure-2-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl]-ethylester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,05$ min, $[M+H]^+ = 444$, Chloropattern (Methode A).

5 Beispiel 33

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-isobutyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-isobutyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethylester gewonnen.

10 LC/MS: $R_t = 1,29$ min, $[M+H]^+ = 446$ (Methode A).

Beispiel 34

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

15 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-cyclopentyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethylester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,82$ min, $[M+H]^+ = 399$ (Methode A).

Beispiel 35

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclobutyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-cyclobutyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethylester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,71$ min, $[M+H]^+ = 385$ (Methode A).

25

Beispiel 36

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus

30 Methanesulfonsäure-5-cyclopropyl-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,69$ min, $[M+H]^+ = 354$ (Methode A).

Beispiel 37

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclohexyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus

5 Methanesulfonsäure-5-cyclohexyl-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,07$ min, $[M+H]^+ = 396$ (Methode A).

Beispiel 38

10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-cyclohexyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-cyclohexyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,90$ min, $[M+H]^+ = 413$ (Methode A).

15 Beispiel 39

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-methyl-butyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(3-methyl-butyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl-ester gewonnen.

20 LC/MS: $R_t = 0,92$ min, $[M+H]^+ = 401$ (Methode A).

Beispiel 40

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclobutyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

25 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-cyclobutyl-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 0,89$ min, $[M+H]^+ = 368$ (Methode A).

Beispiel 41

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-fluor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-fluor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,04$ min, $[M+H]^+ = 408$ (Methode A).

5 Beispiel 42

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-benzyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-benzyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethylester gewonnen.

10 LC/MS: $R_t = 1,28$ min, $[M+H]^+ = 480$ (Methode A).

Beispiel 43

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-tert-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

15 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-tert-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,28$ min, $[M+H]^+ = 446$ (Methode A).

Beispiel 44

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-tert-butyl-2,6-dimethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-tert-butyl-2,6-dimethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl ester gewonnen. LC/MS: $R_t = 1,34$ min, $[M+H]^+ = 474$ (Methode A).

25

Beispiel 45

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2-chloro-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(2-chloro-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl ester gewonnen.

30

LC/MS: $R_t = 1,05$ min, $[M+H]^+ = 424$, Chloropattern (Methode A).

Beispiel 46

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-sec-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

- Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus
5 Methansulfonsäure-5-(4-sec-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.
LC/MS: $R_t = 1,29$ min, $[M+H]^+ = 446$ (Methode A).

Beispiel 47

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-indan-5-yl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-
10 propionsäure

- Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus
Methanesulfonsäure-5-indan-5-yl-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.
LC/MS: $R_t = 1,15$ min, $[M+H]^+ = 430$ (Methode A).

15 Beispiel 48

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-cyclopentyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-
imidazol-4-yl}-propionsäure

- Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus
Methansulfonsäure-5-(4-cyclopentyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethylester gewonnen.
20 LC/MS: $R_t = 1,30$ min, $[M+H]^+ = 458$ (Methode A).

Beispiel 49

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-isopropyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-
4-yl}-propionsäure

- 25 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus
Methansulfonsäure-5-(4-isopropyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.
LC/MS: $R_t = 1,21$ min, $[M+H]^+ = 432$ (Methode A).

Beispiel 50

- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-
propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,30$ min, $[M+H]^+ = 446$ (Methode A).

5 Beispiel 51

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-cyclohexyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-cyclohexyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

10 LC/MS: $R_t = 1,38$ min, $[M+H]^+ = 472$ (Methode A).

Beispiel 52

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

15 Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen. LC/MS: $R_t = 1,23$ min, $[M+H]^+ = 444$ (Methode A).

Beispiel 53

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-propyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus Methansulfonsäure-5-(4-propyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,32$ min, $[M+H]^+ = 432$ (Methode A).

25

Beispiel 54

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-phenethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus

30 Methansulfonsäure-5-(4-phenethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester gewonnen.

LC/MS: $R_t = 1,37$ min, $[M+H]^+ = 494$ (Methode B).

Beispiel 55

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 2 als Trifluoressigsäuresalz aus
5 Methansulfonsäure-5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-3-ylmethyl-ester
gewonnen. LC/MS: $R_t = 0,87$ min, $[M+H]^+ = 448$ (Methode A).

Beispiel 56

10 (S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlorothiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-
imidazol-4-yl}-propionsäureethylester

Eine Lösung von 5,0 g (19,21 mmol) 3-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-
propionsäure in 200 mL absoluten DMF wurde unter Argon mit 0,485g (60%ig in
Mineralöl, 19,21 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man ließ 30 min bei RT rühren, gibt
dann 5,643g (19,21 mmol) Methansulfonsäure-5-(5-chloro-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-
15 ylmethylester zu und ließ erneut 3 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wurde
unter verminderten Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel
mit $CH_2Cl_2/MeOH/Wasser/Essigsäure$ 90:10:1:1 chromatographiert. Es wurden zwei
produktthaltige Fraktionen erhalten, die über präparative HPLC gereinigt wurden. Die
Wertfraktionen wurden vereinigt und gefriergetrocknet. Der erhaltene Rückstand
20 wurde in Ethylacetat gelöst, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4
getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das so erhaltene Material (3,7g) wurde durch chirale
HPLC in seine Enantiomeren getrennt (Säule Chiralpak AD-H/55, 250x4,6mm, Fluß
1mL/min, Eluens Heptan:i-Propanol:Methanol 3:1:1+0,1% TFA). 0,1g (218 μ mol) des
erhaltenen Produkts wurden in 5 mL Wasser/Essigsäure (1:1) gelöst und
25 gefriergetrocknet (0,108g, 95%).

LC/MS: $R_t = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 458$, Chloropattern (Methode A).

Chirale HPLC: $R_t = 5,312$ min.

Beispiel 57

30 (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlorothiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-
imidazol-4-yl}-propionsäureethylester

Die Titelverbindung wird als zweites Enantiomer bei der Herstellung von Beispiel 56 erhalten.

LC/MS: $R_t = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 458$, Chloropattern (Methode A).

Chirale HPLC: $R_t = 8,443$ min.

5

Beispiel 58

(S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

10 Eine Lösung von 0,11g (0,24 mmol) (S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlorthiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäureethylester in 2 mL halbkonzentrierter Salzsäure wurde 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde gefriergetrocknet und über präparative HPLC gereinigt. Die erhaltenen Wertfraktionen wurden vereinigt und mit 2 Äquivalenten (eq) 1N HCl (1x) und mit 1 eq 1N HCl und Wasser (1x) gefriergetrocknet. Man erhielt 0,077g (69%) der Titelverbindung als

15 Hydrochlorid.

LC/MS: $R_t = 1,07$ min, $[M+H]^+ = 430$, Chloropattern (Methode A).

Beispiel 59

20 (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 58 als Hydrochlorid erhalten.

LC/MS: $R_t = 1,02$ min, $[M+H]^+ = 430$, Chloropattern (Methode A).

Beispiel 60

25 6-Amino-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-hexansäure
a) 2-[1-(Toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäurediethylester

Eine Lösung von 1,000g (3,243 mmol) [1-(Toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-essigsäureethylester wurde in 20 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 10 min wurden 3,567 mL Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (3,567 mmol, 1M in THF)

30 zugetropft. Man ließ 30 min bei 0 °C nachrühren, gab dann 350 µL (3,567 mmol) Cyanameisensäureethylester zu und ließ 2 h bei RT nachrühren. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequench und mit

Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 1:1) liefert die Titelverbindung (0,390g, 32%).

LC/MS: R_t = 1,74 min, [M+H]⁺ = 381, (Methode A).

- 5 b) 2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-butyl)-2-[1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäurediethylester

Eine Lösung von 4,0 g (10,51 mmol) 2-[1-(Toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäurediethylester in 67mL DMF wurde mit 13,7 g (42,0 mmol) Cäsiumcarbonat und 3,24g (11,56 mmol) 4-(t-Butyloxycarbonyl-amino)-butylbromid versetzt und für 2 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

- 10 Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 1:1) liefert die Titelverbindung (4,21g, 73%). LC/MS: R_t = 2,08 min, [M+H]⁺ = 552, (Methode A).

- 15 c) 2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-butyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-malonsäurediethylester

Man löste 4,2 g (7,61 mmol) 2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-butyl)-2-[1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäurediethylester in 190 mL Methanol und rührte mit 4,66g (30,45 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat für 1 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (CH₂Cl₂:MeOH 9:1). Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt, das erhaltene Öl wurde in Ethylacetat gelöst und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhielt 2,14g (71%) der Titelverbindung.

- 20 LC/MS: R_t = 1,26 min, [M+H]⁺ = 398, (Methode A).

- 25 d) 2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-butyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäurediethylester

- Eine Lösung von 0,60g (1,51 mmol) 2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-butyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-malonsäurediethylester in 12 mL DMF wurde mit 1,97g (6,04 mmol) Cäsiumcarbonat und 0,29g (1,66 mmol) 2-Chlormethyl-5-cyclopropyl-1,3,4-thiadiazol für 2 h auf 75 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und
- 30

eingengt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (CH₂Cl₂:MeOH:Wasser:Essigsäure 95:5:0,5:0,5) lieferte 0,145g (18%) der Titelverbindung. LC/MS: R_t = 1,40 min, [M+H]⁺ = 536, (Methode A).

e) 6-Amino-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-hexansäure.

5 Man suspendierte 0,140g (261 μmol) 2-(4-tert-Butoxycarbonylamino-butyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-malonsäurediethylester in 10 mL halbkonzentrierter Salzsäure und erhitzte für 8 h unter Rühren auf 95 °C. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingengt, durch präparative HPLC gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen wurden gefriergetrocknet, anschließend einmal nach Aufnehmen in 2,5 eq 1N Salzsäure und einmal nach Aufnehmen in Wasser gefriergetrocknet. Das Präparat wurde anschließend nochmals über präparative HPLC gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen wurden gefriergetrocknet. Man erhielt 35 mg (32%) der Titelverbindung als

10

15 Trifluoressigsäuresalz.

LC/MS: R_t = 0,34 min, [M+H]⁺ = 336, (Methode A).

Beispiel 61

3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

20

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 60 hergestellt.

LC/MS: R_t = 0,50 min, [M+H]⁺ = 385 (Methode B).

Beispiel 62

25 3-(4-Amino-cyclohexyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 60 hergestellt.

LC/MS: R_t = 0,64 min, [M+H]⁺ = 376 (Methode A).

30 Beispiel 63

3-(4-Amino-cyclohexyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure

Die Titelverbindung wurde analog zu Beispiel 60 hergestellt.

LC/MS: $R_t = 0,71$ min, $[M+H]^+ = 376$ (Methode A).

Pharmakologische Beispiele

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

Die IC_{50} wurde aus den gemittelten Werten (Doppelbestimmung) einer

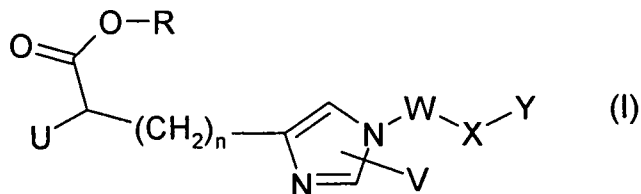
- 15 Verdünnungsreihe der Substanz mit Hilfe der Software Grafit 4 (Erithacus Software, UK) berechnet. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 1:

Verbindung aus Beispiel	TAFIa-Enzym-Assay IC_{50} [mikro M]	Verbindung aus Beispiel	TAFIa-Enzym-Assay IC_{50} [mikro M]
1	0,041	15	0,223
3	0,326	17	0,745
5	0,104	18	0,326
8	0,041	22	0,078
9	0,169	46	0,003
10	0,258	58	0,004
12	0,030	61	0,026

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



5 und/oder alle stereoisomeren Formen der Verbindung der Formel I und/oder Gemische dieser Formen in jedem Verhältnis, und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei n für eine ganze Zahl Null oder 1 steht,

U für 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkylen-Z,

10 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl-Z,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Het-Z, worin Het ein Ringsysteme mit 4 bis 15

Kohlenstoffatomen bedeutet, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff,

15 Stickstoff oder Schwefel enthalten und worin Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist oder

4) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -Z steht,

wobei Z eine basische stickstoffhaltige Gruppe bedeutet,

R für 1) Wasserstoffatom,

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

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

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

5) $-(C_1-C_{10})$ -Alkylen-O-C(O)-O-R1,

6) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, worin Aryl unsubstituiert oder

25 unab-hängig voneinander ein-, zwei- oder dreifach durch R1 substituiert ist, oder

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

V für 1) Wasserstoffatom,

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

3) Halogen,

4) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,

5) $-NO_2$,

6) $-NH_2$,

7) $-OH$ oder

8) $-CF_3$ steht,

W für $-(C_1-C_4)$ -Alkylen steht, wobei Alkylen unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht, dessen Ringsysteme 5 bis 13 Kohlenstoffatome enthalten, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können, wobei Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, mit Ausnahme des Falles das X für Pyridyl steht und Y Wasserstoffatom bedeutet,

Y für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl

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

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus ein aromatischer fünf- bis dreizehngliedriger Heterocyclus ist, dessen Ringsysteme 5 bis 13 Kohlenstoffatome enthalten, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten können, wobei Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl Null ist oder

Y für 1) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus wie oben definiert ist und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl 1 ist,

R1 für 1) Halogen,

2) $-NO_2$,

3) $-CN$,

4) $-N(R_2)-R_3$, wobei R2 und R3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

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

3) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,

4) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder

5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,

5) $-OH$,

- 6) $-C(O)-O-R_4$, wobei R_4 für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 - 3) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,
 - 5 4) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
 - 5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, steht,
- 7) $-C(O)-N(R_2)-R_3$, wobei R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 8) $-O-CF_3$,
- 10 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist,
- 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
- 15 11) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,
- 12) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder
- 20 Methoxy substituiert ist,
- 13) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist,
- 25 14) $-SO_2-CH_3$ oder
- 15) $-SO_2-CF_3$ steht.
2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei
- n für eine ganze Zahl Null oder 1 steht,
- 30 U für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Z,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl-Z,

3) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Het-Z, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe

Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Benzimidazaliny, Benzimida-zoly,

Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl,

5 Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carboliny, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-

Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Cinnoliny, Decahydro-

chinoliny, Furazany, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl,

Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isoindazolyl, Isoindoliny,

Isoindolyl, Isochinoliny, Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl,

10 Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Naphthyridiny,

Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl,

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

Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phthalaziny, Pteridiny, Puryny,

Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl,

15 Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny,

Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydroisochinoliny,

Tetrahydrochinoliny, Tetrahydro-pyridiny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, 1,2,3-

Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,

Thiazolyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl, Thienoimidazolyl,

20 Thienopyridin, Triaziny, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl,

1,2,5-Triazolyl und 1,3,4-Triazolyl, worin Het unsubstituiert oder ein-

oder zweifach durch $-(C_1-C_3)$ -Alkyl, $-O-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder $-CF_3$

substituiert ist oder

4) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -Alkylen-Z steht,

25 wobei Z Amino, Amidino oder Guanidino bedeutet,

R für 1) Wasserstoffatom,

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

3) (C_3-C_6) -Cycloalkyl,

4) $-(C_1-C_{10})$ -Alkylen-O-C(O)-O-R1 oder

30 5) $-(C_0-C_3)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der

Gruppe Anthryl, Fluorenyl, Indanyl, Naphthyl, Phenyl oder

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

- V für
- 1) Wasserstoffatom,
 - 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 - 5 3) Halogen, wobei Halogen ausgewählt ist aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom oder Jod,
 - 4) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
 - 5) $-NO_2$,
 - 6) $-NH_2$,
 - 10 7) $-OH$ oder
 - 8) $-CF_3$ steht,

W für $-(C_1-C_4)$ -Alkylen steht, wobei Alkylen unsubstituiert oder durch F oder Cl substituiert ist,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht,

- 15 ausgewählt aus der Gruppe Acridinyl, Benzimidazalinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, beta-Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolizinyl, Chinoxalinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin,
- 20 Furyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyll, Naphthyridinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, Pyrimidinyl,
- 25 Phenanthridinyl, Phenanthrenyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Pteridinyl, Purinyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothio-phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, 6H-1,2,5-Thiadazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazinyl, Thienyl, Thienothiazolyl, Thienooxazolyl,
- 30 Thienoimidazolyl, Thienopyridin, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-

Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl, wobei Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

mit Ausnahme des Falles das X für Pyridyl steht und Y Wasserstoffatom bedeutet,

5

Y für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

10

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

4) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,

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

15

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl Null ist oder

Y für 1) $-(C_1-C_3)$ -Perfluoralkyl,

20

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

25

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Heterocyclus steht, wobei der Heterocyclus wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

wenn n die ganze Zahl 1 ist,

30

R1 für 1) Halogen, wobei Halogen wie oben definiert ist,

2) $-NO_2$,

- 3) -CN,
- 4) -N(R₂)-R₃, wobei R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 5) 1) Wasserstoffatom,
2) -(C₁-C₆)-Alkyl,
3) -(C₀-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
4) -(C₀-C₃)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
5) -(C₀-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, stehen,
- 10) 5) -OH,
6) -C(O)-O-R₄, wobei R₄ für
- 15) 1) Wasserstoffatom,
2) -(C₁-C₆)-Alkyl,
3) -(C₀-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
4) -(C₀-C₃)-Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist oder
5) -(C₀-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, steht,
- 7) -C(O)-N(R₂)-R₃, wobei R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 20) 8) -O-CF₃ ,
9) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₄)-Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder -O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert ist, wobei Halogen wie oben definiert ist,
- 25) 10) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
11) -(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Halogen wie oben definiert ist,

12) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder

Methoxy substituiert ist, wobei Halogen wie oben definiert ist,

13) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert

5 ist und unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen oder $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl substituiert ist, wobei

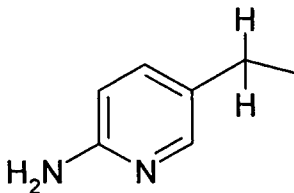
Halogen wie oben definiert ist,

14) $-SO_2-CH_3$ oder

15) $-SO_2-CF_3$ steht.

10

3. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei



U und Z zusammen den Rest darstellen und der Pyridylteil im Rest

15 unsubstituiert oder durch Methyl oder Ethyl substituiert ist,

n für die ganze Zahl Null steht,

R für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

V für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder

20 3) Fluor, Chlor oder Brom, steht,

W für $-(C_1-C_3)$ -Alkylen steht,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht,

wobei Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe Isoxazolyl, 1,2,3-

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

25 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,

Thienopyridin oder Thienyl, und Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei-

oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

Y für 1) Wasserstoffatom,

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

3) $-CF_3$,

4) $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

5) $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Indanyl, Naphthyl, Phenyl oder Tetrahydronaphthalenyl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, oder

6) Heterocyclus steht, wobei Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienopyridin oder Thienyl, und Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist, und

R1 für Fluor, Chlor, Brom, $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, $-O-CH_3$, $-O-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder ein-, oder zweifach durch Fluor, Chlor, Brom oder $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert ist, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl oder $-CF_3$ steht.

4. Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 oder 2, wobei

U für 1) $-(C_1-C_4)$ -Alkylen-Z,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl-Z oder

3) $-(C_0-C_2)$ -Alkylen- (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_2) -Alkylen-Z steht,

wobei Z Amino, Amidino oder Guanidino bedeutet,

n für die ganze Zahl 1 steht,

R für Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

V für 1) Wasserstoffatom,

2) $-(C_1-C_3)$ -Alkyl oder

3) Fluor, Chlor oder Brom, steht,

W für $-(C_1-C_3)$ -Alkylen steht,

X für einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus steht,

wobei Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe Isoxazolyl, 1,2,3-

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

1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl und

Thienopyridin, und Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach

unabhängig voneinander durch R1 substituiert ist,

Y für 1) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander

durch R1 substituiert ist,

2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, wobei Phenyl wie oben definiert ist und

unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander

durch R1 substituiert ist, oder

3) einen aromatischen fünf- bis dreizehngliedrigen Heterocyclus

steht, wobei der Heterocyclus ausgewählt ist aus der Gruppe Isoxazolyl,

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

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

Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienopyridin und Thienyl und der

Heterocyclus unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig

voneinander durch R1 substituiert ist, und

R1 für Fluor, Chlor, Brom, $-O-CH_3$ oder $-CF_3$ steht.

5. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-

imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-

propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-thiazol-5-ylmethyl]-1H-

imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(6-chlor-thieno[2,3-b]pyridin-2-ylmethyl)-1H-

imidazol-4-yl]-propionsäure,

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-methyl-butyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-tert-butyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-trifluormethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4'-isopropyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4'-tert-butyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-isoxazol-3-yl-methyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3,4-dichlor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[3-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

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

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3,5-dimethyl-isoxazol-4-yl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

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

10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-tert-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{3-[4-(4-chlor-benzyloxy)-phenyl]-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

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

15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

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

20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-brom-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-p-tolyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-(1-{2-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-yl]-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-propionsäure,

25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-isobutyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

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

30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclobutyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

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

- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclohexyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclohexyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(3-methyl-butyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclobutyl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-fluor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 10 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-benzyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-tert-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 15 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-tert-butyl-2,6-dimethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2-chlor-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-sec-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 20 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-indan-5-yl-isoxazol-3-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-cyclopentyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 25 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-isopropyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-butyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-cyclohexyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,
- 30 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-propyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(4-phenethyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

5 3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

(S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäureethylester,

10 (R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäureethylester,

(S)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

(R)-3-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-{1-[5-(5-chlor-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ylmethyl]-1H-imidazol-4-yl}-propionsäure,

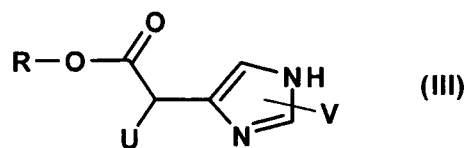
15 6-Amino-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-hexansäure,

3-(6-Amino-5-methyl-pyridin-3-yl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure,

20 3-(4-Amino-cyclohexyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure oder

3-(4-Amino-cyclohexyl)-2-[1-(5-cyclopropyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionsäure ist.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder
25 mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man
a) eine Verbindung der Formel III

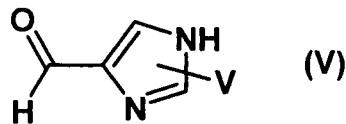


wobei R, U und V die in der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1
30 genannten Bedeutungen haben,

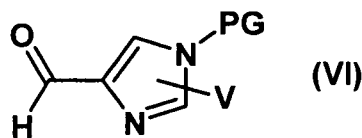
mit einer Verbindung LG-W-X-Y, wobei W, X und Y die in der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und LG eine Abgangsgruppe aus der Reihe -Cl, -Br, -I, -O-Tosyl oder -O-Mesyl darstellt, zu einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch I umsetzt, wobei R nicht Wasserstoffatom ist, oder

die Verbindung der Formel I gemäß Anspruch I, wobei R nicht Wasserstoffatom ist, durch Spaltung des Esters in eine Verbindung der Formel I umsetzt, wobei R Wasserstoffatom bedeutet, oder

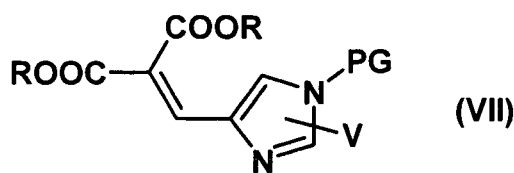
b) eine Verbindung der Formel V



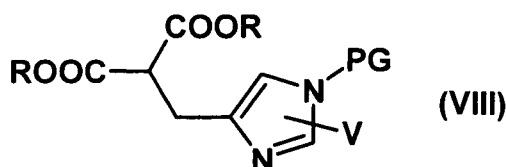
wobei V die in der Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 genannten Bedeutungen hat, mit einer Aminoschutzgruppe PG aus der Reihe Benzyloxycarbonyl, t-Butyloxy-carbonyl, 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl, Allyloxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Trifluoracetyl, Benzyl, 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethyl, Mesyl oder p-Tosyl zu einer Verbindung der Formel VI umsetzt,



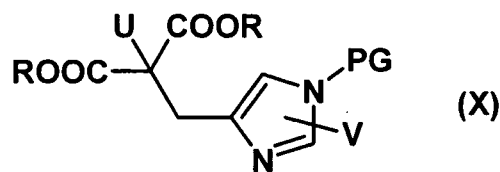
die erhaltene Verbindung VI durch Knoevenagel-Kondensation in eine Verbindung der Formel VII überführt,



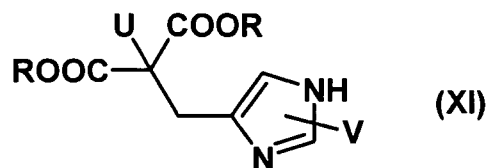
die erhaltene Verbindung VII durch Hydrierung in eine Verbindung der Formel VIII überführt,



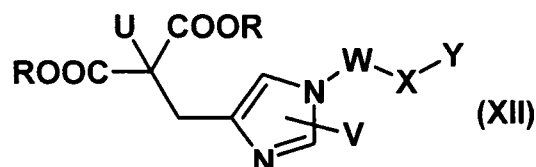
die erhaltene Verbindung der Formel VIII in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran löst und mit einer Base wie Natriumhydrid, Lithiumhexamethyldisilazan oder Kaliumcarbonat deprotoniert und mit der Verbindung U-LG, wobei U die Bedeutung wie in Formel I gemäß Anspruch 1 hat und LG eine Abgangsgruppe aus der Reihe -Cl, -Br, -I, -O-Tosyl oder -O-Mesyl darstellt, zu einer Verbindung der Formel X umsetzt,



in der erhaltenen Verbindung der Formel X die Schutzgruppe PG abspaltet und die Verbindung der Formel XI erhält,



die erhaltene Verbindung der Formel XI in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran löst und mit einer Base wie Natriumhydrid oder Lithiumhexamethyldisilazan deprotoniert und mit der Verbindung LG-W-X-Y, wobei W, X und Y die Bedeutung wie in Formel I gemäß Anspruch 1 haben und LG die oben genannte Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel XII umsetzt,



die erhaltene Verbindung XII durch Abspaltung der Estergruppe in eine Verbindung der Formel I überführt, wobei R Wasserstoffatom bedeutet, oder die Verbindung der Formel I gemäß Anspruch I, wobei R Wasserstoffatom ist, durch Veresterung in eine Verbindung der Formel I umsetzt, wobei R nicht Wasserstoffatom bedeutet, oder

- c) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantio-meren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren auftrennt, oder
- 5
- d) die nach den Verfahren a) b) oder c) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt.
- 10
7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.
- 15
8. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe, Sekundärprävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.
- 20
9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt durch kardiale Arrhythmien, kardiovaskuläre Ereignisse wie Restenose nach Revaskularisierung und Angioplastie und ähnlichen Eingriffen wie Stentimplantationen und Bypass-Operationen handelt, oder die Reduktion der Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen, oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation,
- 25
- 30

Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen, Atherosklerose, Diabetes und dem metabolischen Syndrom und deren Folgen, Tumorwachstum und Tumormetastasierung, entzündliche und degenerative Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose, Störungen des hämostatischen Systems wie Fibrinablagerungen, fibrotische Veränderungen der Lunge wie die chronische obstruktive Lungenerkrankung, das adult respiratory distress syndrom oder Fibrinablagerungen des Auges nach Augenoperationen oder Verhinderung und/oder Behandlung von Narbenbildung.

5

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/06 C07D417/06 A61K31/435 A61K31/41 A61P7/02		
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		
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, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/14285 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ALLERTON CHARLOTTE MOIRA NORFO [GB]; BLA) 21 February 2002 (2002-02-21) cited in the application examples	1-9
Y	WO 03/013526 A (MERCK & CO INC [US]; BARROW JAMES C [US]; SELNICK HAROLD G [US]; NANTE) 20 February 2003 (2003-02-20) cited in the application examples	1-9
Y	WO 03/061653 A1 (PFIZER LTD [GB]; ALLERTON CHARLOTTE MOIRA NORFO [GB]; BUNNAGE MARK EDW) 31 July 2003 (2003-07-31) cited in the application examples	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 19 February 2007		Date of mailing of the international search report 01/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Menegaki, Fotini

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/009500

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0214285	A	21-02-2002	AU 7660501 A 25-02-2002
			BG 107330 A 30-06-2003
			BR 0113289 A 17-06-2003
			CA 2419633 A1 21-02-2002
			CN 1443173 A 17-09-2003
			CZ 20030388 A3 17-03-2004
			EA 5532 B1 28-04-2005
			EE 200300070 A 15-02-2005
			EP 1311488 A1 21-05-2003
			HR 20030103 A2 30-04-2003
			HU 0303763 A2 28-04-2004
			IS 6638 A 28-11-2002
			JP 2004506044 T 26-02-2004
			MA 26940 A1 20-12-2004
			MX PA03001425 A 06-06-2003
			NO 20030706 A 15-04-2003
			NZ 522823 A 26-11-2004
			OA 12362 A 07-04-2004
			PL 361054 A1 20-09-2004
			SK 1732003 A3 03-08-2004
-----	-----	-----	-----
WO 03013526	A	20-02-2003	NONE
-----	-----	-----	-----
WO 03061653	A1	31-07-2003	BR 0307033 A 07-12-2004
			CA 2472239 A1 31-07-2003
			EP 1467732 A1 20-10-2004
			JP 2005516972 T 09-06-2005
			MX PA04005940 A 13-09-2004
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/009500

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. C07D413/06	C07D417/06	A61K31/435 A61K31/41 A61P7/02
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02/14285 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; ALLERTON CHARLOTTE MOIRA NORFO [GB]; BLA) 21. Februar 2002 (2002-02-21) in der Anmeldung erwähnt Beispiele -----	1-9
Y	WO 03/013526 A (MERCK & CO INC [US]; BARROW JAMES C [US]; SELNICK HAROLD G [US]; NANTE) 20. Februar 2003 (2003-02-20) in der Anmeldung erwähnt Beispiele -----	1-9
Y	WO 03/061653 A1 (PFIZER LTD [GB]; ALLERTON CHARLOTTE MOIRA NORFO [GB]; BUNNAGE MARK EDW) 31. Juli 2003 (2003-07-31) in der Anmeldung erwähnt Beispiele -----	1-9
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
19. Februar 2007		01/03/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Menegaki, Fotini

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/009500

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0214285	A	21-02-2002	AU 7660501 A 25-02-2002
			BG 107330 A 30-06-2003
			BR 0113289 A 17-06-2003
			CA 2419633 A1 21-02-2002
			CN 1443173 A 17-09-2003
			CZ 20030388 A3 17-03-2004
			EA 5532 B1 28-04-2005
			EE 200300070 A 15-02-2005
			EP 1311488 A1 21-05-2003
			HR 20030103 A2 30-04-2003
			HU 0303763 A2 28-04-2004
			IS 6638 A 28-11-2002
			JP 2004506044 T 26-02-2004
			MA 26940 A1 20-12-2004
			MX PA03001425 A 06-06-2003
			NO 20030706 A 15-04-2003
			NZ 522823 A 26-11-2004
			OA 12362 A 07-04-2004
			PL 361054 A1 20-09-2004
			SK 1732003 A3 03-08-2004
WO 03013526	A	20-02-2003	KEINE
WO 03061653	A1	31-07-2003	BR 0307033 A 07-12-2004
			CA 2472239 A1 31-07-2003
			EP 1467732 A1 20-10-2004
			JP 2005516972 T 09-06-2005
			MX PA04005940 A 13-09-2004