



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 471 T2 2008.04.24**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 532 111 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 213/74 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 471.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE03/00970**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 730 987.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/106420**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.06.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **24.12.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.05.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **08.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.04.2008**

(30) Unionspriorität:

**0201837 14.06.2002 SE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR**

(73) Patentinhaber:

**AstraZeneca AB, Södertälje, SE**

(72) Erfinder:

**POLLA, Magnus, S-431 83 Mölndal, SE**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(54) Bezeichnung: **2,5-DISUBSTITUIERTE 3-MERCAPTOPENTANSÄURE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, die basische Carboxypeptidasen, insbesondere Carboxypeptidase U, inhibieren und daher bei der Prävention und Behandlung von Erkrankungen, bei denen die Inhibierung von Carboxypeptidase U vorteilhaft ist, wie Thrombose und Hyperkoagulabilität in Blut und Gewebe, Atherosklerose, Adhäsionen, Hautvernarbung, Krebs, fibrotischen Zuständen, entzündlichen Erkrankungen und denjenigen Zuständen, bei denen eine Aufrechterhaltung oder Erhöhung der Bradykininspiegel im Körper vorteilhaft ist, verwendet werden können. In weiteren Aspekten betrifft die Erfindung erfindungsgemäße Verbindungen zur Verwendung bei der Therapie; Verfahren zur Herstellung derartiger neuer Verbindungen; pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Wirkstoff enthalten; und die Verwendung der aktiven Verbindungen bei der Herstellung von Medikamenten für die oben angegebene medizinische Verwendung.

**[0002]** Die Fibrinolyse ist das Ergebnis einer Reihe enzymatischer Reaktionen, die zum Abbau von Fibrin durch Plasmin führen. Der zentrale Prozeß bei der Fibrinolyse ist die Aktivierung von Plasminogen. Die Spaltung von Plasminogen unter Bildung von Plasmin erfolgt durch die Plasminogen-Aktivatoren, t-PA (Tissue-Type Plasminogen Activator) oder u-PA (Urokinase-Typ Plasminogen Activator). Beim Abbau von Fibrin durch Plasmin werden zunächst carboxyterminierte Lysinreste gebildet, die als hochaffine Bindungsstellen für Plasminogen dienen. Da fibringebundenes Plasminogen viel leichter zu Plasmin aktiviert wird als freies Plasminogen, sorgt dieser Mechanismus für eine positive Rückkopplungsregulation der Fibrinolyse.

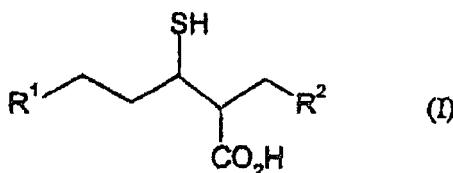
**[0003]** Einer der endogenen Fibrinolyseinhibitoren ist Carboxypeptidase U (CPU). CPU ist auch als Plasma-carboxypeptidase B, aktiver thrombinaktivierbarer Fibrinolyseinhibitor (TAFIa), Carboxypeptidase R und induzierbare Carboxypeptidaseaktivität bekannt. CPU wird während der Koagulation und Fibrinolyse durch Einwirkung von proteolytischen Enzymen, wie Thrombin, Thrombin-Thrombomodulin-Komplex oder Plasmin, aus seiner Vorstufe proCPU gebildet. CPU spaltet am Carboxyterminus von Fibrinfragmenten basische Aminosäuren ab. Durch den Verlust von carboxyterminalen Lysinen und daher von Lysinbindungsstellen für Plasminogen wird dann die Fibrinolyse inhibiert. Es wird erwartet, daß effektive Inhibitoren von Carboxypeptidase U durch Inhibierung des Verlusts von Lysinbindungsstellen für Plasminogen und somit Erhöhung der Plasminbildungsraten die Fibrinolyse erleichtern. Berichten zufolge ist 2-Mercaptomethyl-3-guanidinoethylthiopropansäure ein Carboxypeptidase-N-Inhibitor. In jüngerer Zeit wurde gezeigt, daß diese Verbindung CPU inhibiert, Hendriks, D. et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1034 (1990) 86–92.

**[0004]** Berichten zufolge ist Guanidinoethylmercaptobernsteinsäure ein Carboxypeptidase-N-Inhibitor. In jüngerer Zeit wurde gezeigt, daß diese Verbindung CPU inhibiert, Eaton, D. L., et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 266 (1991) 21833–21838.

**[0005]** In WO 00/66550, WO 00/66557, WO 03/013526 und WO 03/027128 werden CPU-Inhibitoren beschrieben, und in WO 00/66152 wird eine pharmazeutische Formulierung beschrieben, die einen CPU-Inhibitor und einen Thrombininhibitor enthält. In WO 01/19836 werden Inhibitoren von Plasmacarboxypeptidase B beschrieben. In WO 02/14285 werden TAFIa-Inhibitoren beschrieben.

**[0006]** Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel (I) als Inhibitoren von Carboxypeptidase U besonders effektiv sind und daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, bei denen die Inhibierung von Carboxypeptidase U vorteilhaft ist, geeignet sind.

**[0007]** Gegenstand der Erfindung ist daher eine Verbindung der Formel (I):



worin:

$\text{R}^1$  für Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Cyano,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, Hydroxy oder Phenyl),  $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Tetrahydrofuranyl),  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , Methylendioxy,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ , Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen), Phenoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder Tetrahydrofuranyloxy}, Naphthyl, Pyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2,4-dionyl (gegebenenfalls substituiert durch  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl) oder

Tetrahydrothienyl steht;

R<sup>2</sup> für Aminopyridinyl, Aminothiazolyl oder 3-Azabicyclo[3.2.1]octyl steht;

R<sup>3</sup> für Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder Pyridinyl), NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> oder einen über N gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring {unsubstituiert oder einfach substituiert durch Hydroxy, Oxo, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Hydroxy oder NH-Phenyl), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen)} steht;

R<sup>4</sup> für NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> oder einen über N gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring {unsubstituiert; einfach substituiert durch Hydroxy, Oxo, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Hydroxy oder NH-Phenyl), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder an einen gegebenenfalls durch C<sub>1-4</sub>-Alkoxy substituierten Benzolring anelliert} steht;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Methylendioxy), Pyridinyl, CO<sub>2</sub>H oder CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)} oder C<sub>2-4</sub>-Alkenyl stehen;

mit der Maßgabe, daß dann, wenn R<sup>2</sup> für 6-Aminopyridin-3-yl steht, R<sup>1</sup> für substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2,4-dionyl (gegebenenfalls substituiert durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl) oder Tetrahydrothienyl steht;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes.

**[0008]** Die Verbindungen der Formel (I) existieren in isomeren Formen, und die vorliegende Erfindung deckt alle derartigen Formen und Gemische davon in allen Anteilen ab. Im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung liegen sowohl die reinen Enantiomere als auch racemische Gemische und Gemische zweier Enantiomere in gleichen und ungleichen Anteilen. Es versteht sich auch, daß alle möglichen diastereomeren Formen in den Schutzbereich der Erfindung fallen.

**[0009]** Der Begriff C<sub>1-4</sub>-Alkyl bezeichnet eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette. Beispiele für Alkyl sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl.

**[0010]** Der Begriff C<sub>1-4</sub>-Alkoxy bezeichnet eine Alkyl-O-Gruppe, wobei Alkyl gerad- oder verzweigtkettig ist; Beispiele hierfür sind Methoxy und Ethoxy.

**[0011]** Halogen umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Iod (ist aber beispielsweise Fluor oder Chlor).

**[0012]** Eine über N gebundener 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist beispielsweise ein Pyrrolidinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring.

**[0013]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in einem besonderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> für Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano oder Hydroxy), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Methylendioxy, C(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen)}, Pyridinyl oder Tetrahydrothienyl steht; R<sup>2</sup> für Aminopyridinyl, Aminothiazolyl oder 3-Azabicyclo[3.2.1]octyl steht; mit der Maßgabe, daß dann, wenn R<sup>2</sup> für 6-Aminopyridin-3-yl steht, R<sup>1</sup> für substituiertes Phenyl, Pyridinyl oder Tetrahydrothienyl steht; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes.

**[0014]** Gegenstand der Erfindung ist in einem anderen Aspekt einer Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> für Phenyl {gegebenenfalls substituiert (beispielsweise mit 1 oder 2 Substituenten) durch Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, Hydroxy oder Phenyl), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Methylendioxy, Phenoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen), Tetrahydrofuryloxy oder Tetrahydrofurylmethoxy), Naphthyl, Pyridinyl oder Tetrahydrothienyl steht.

**[0015]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in noch einem anderen Aspekt eine Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> für Phenyl {substituiert (beispielsweise einfach substituiert) durch Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano oder Hydroxy), C<sub>1-4</sub>-Alkoxy (beispielsweise Methoxy), CF<sub>3</sub> oder Methylendioxy) oder Tetrahydrothienyl steht.

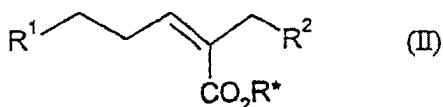
**[0016]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in noch einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I), worin R<sup>1</sup> für Phenyl (einfach substituiert durch Halogen (beispielsweise Chlor oder Fluor), Hydroxy, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl (einfach substituiert durch Cyano), CF<sub>3</sub> oder Methylendioxy) oder Tetrahydrothienyl steht.

**[0017]** Aminopyridinyl ist beispielsweise 6-Aminopyridin-3-yl. Aminothiazolyl ist beispielsweise 2-Aminothiazol-5-yl. 3-Azabicyclo[3,2,1]octyl ist beispielsweise 3-Azabicyclo[3,2,1]oct-8-yl.

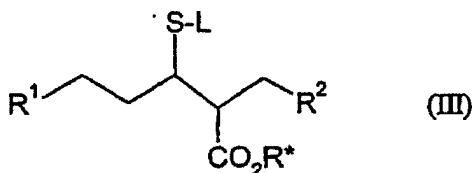
**[0018]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in einem weiteren Aspekt eine Verbindung der Formel (I), worin R<sup>2</sup> für Aminopyridin (beispielsweise 6-Aminopyridin-3-yl) steht.

**[0019]** Die erfundungsgemäßen Verbindungen können durch Abwandlung von in der Literatur (beispielsweise WO 00/66557) beschriebenen Methoden oder durch Verwendung oder Abwandlung der Methoden der nachstehenden Beispiele 1, 26 oder 51 hergestellt werden. Es versteht sich, daß bei Abwandlung von Methoden aus der Literatur oder gemäß den Beispielen 1, 26 oder 51 funktionelle Gruppen von Zwischenverbindungen gegebenenfalls durch Schutzgruppen geschützt werden müssen. Die Herstellung bestimmter Zwischenprodukte ist in den Schemata 1 und 2 wiedergegeben.

**[0020]** Beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel (I) herstellen, indem man eine Verbindung der Formel (II):



worin  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung besitzt oder eine Gruppe umfaßt, die nachfolgend zu der Gruppe  $R^1$  umgesetzt werden kann,  $R^*$  für eine geeignete Schutzgruppe (wie eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe (beispielsweise tert-Butyl)) steht und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung besitzt oder die Aminfunktion von  $R^2$  geschützt sein kann (beispielsweise durch eine tert-Butoxycarbonylgruppe), in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (beispielsweise Natriumhydrid) und in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise N,N-Dimethylformamid) mit einem Thiol der Formel  $L-SH$ , worin  $L$  für eine geeignete Schutzgruppe (beispielsweise 4-Methoxybenzyl) steht, zu einer Verbindung der Formel (III):



umsetzt und gegebenenfalls die funktionelle Gruppe an  $R^1$  umsetzt (beispielsweise kann  $R^1$  eine Säuregruppe umfassen, die in Gegenwart eines Katalysators (wie HATU) mit einer Aminofunktion zu einem Amid gekuppelt werden kann) und danach gegebenenfalls die Schutzgruppen abspaltet.

**[0021]** Funktionelle Gruppen, deren Schutz wünschenswert ist, sind u.a. Hydroxy-, Carboxylat- und Aminogruppen. Geeignete Schutzgruppen für Hydroxy sind u.a. Trialkylsilyl oder Diarylalkylsilyl (beispielsweise tert-Butyldimethylsilyl, tert-Butyldiphenylsilyl oder Trimethylsilyl), Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, Benzyloxymethyl und 4-Methoxybenzyl. Geeignete Schutzgruppen für Carboxylat sind u.a. Ethyl-, tert-Butyl- und Benzylester. Geeignete Schutzgruppen für Amino sind u.a. tert-Butyloxycarbonyl, 2,4,6-Trimethoxybenzyl und Benzyloxycarbonyl. Die Verwendung von Schutzgruppen wird in „Protective Groups in Organic Synthesis“, dritte Auflage, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, Wiley Interscience (1999), beschrieben. Bei der Schutzgruppe kann es sich auch um ein Polymerharz, wie Wang-Harz oder ein 2-Chlortriptylchlorid-Harz, handeln.

**[0022]** Da die erfundungsgemäßen Verbindungen Inhibitoren von Carboxypeptidase U sind, wird erwartet, daß sie zur Verwendung bei denjenigen Zuständen, bei denen die Inhibierung von Carboxypeptidase U vorteilhaft ist, wie bei der Behandlung oder Prophylaxe von Thrombose und Hyperkoagulabilität in Blut und Geweben, Atherosklerose, Adhäsionen, Hautvernarbung, Krebs, fibrotischen Zuständen, entzündlichen Erkrankungen und denjenigen Bedingungen, bei denen die Aufrechterhaltung oder Erhöhung der Bradykininspiegel im Körper von Säugetieren, wie dem Menschen, vorteilhaft ist, geeignet sind.

**[0023]** In einem weiteren Aspekt der Erfindung verwendet man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes bei der Behandlung oder Prophylaxe von Thrombose. In einem weiteren Aspekt der Erfindung verwendet man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes bei einer Methode zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Thrombose.

**[0024]** Hyperkoagulabilität kann bekanntlich zu thromboembolischen Erkrankungen führen. Als mit Hyperko-

agulabilität und thromboembolischen Erkrankungen assoziierte Zustände seien Protein-C-Resistenz und ererbte oder erworbene Mängel an Antithrombin III, Protein C, Protein S oder Heparin-Cofaktor II genannt. Als weitere Zustände, die bekanntlich mit Hyperkoagulabilität und thrombolischer Erkrankung assoziiert sind, seien Kreislauf- und septischer Schock, zirkulierende Antiphospholipid-Antikörper, Hyperhomocysteinämie, heparininduzierte Thrombozytopenie und Fibrinolyse-Defekte genannt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind somit sowohl für die therapeutische und/oder prophylaktische Behandlung dieser Zustände indiziert.

**[0025]** Andere Krankheitszustände, die erwähnt werden können, sind u.a. die therapeutische und/oder prophylaktische Behandlung von Venenthrombose und Lungenembolie, Arterienthrombose (beispielsweise bei Myokardinfarkt, instabiler Angina, thrombosebedingtem Schlaganfall und peripherer Arterienthrombose) und systemischer Embolie, in der Regel ausgehend vom Atrium beim Vorhofflimmern oder von der linken Herzkammer nach transmuralem Myokardinfarkt.

**[0026]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ferner bei der Behandlung von Zuständen, bei denen ein unerwünschter Überschuß von proCPU/CPU vorliegt, indiziert.

**[0027]** Außerdem wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Prophylaxe von Reokklusion und Restenose (d.h. Thrombose) nach Thrombolyse, perkutan-transluminaler Intervention (PTI) und koronaren Bypass-Operationen und bei der Prävention der Rethrombosierung nach Mikrochirurgie und Gefäßchirurgie im allgemeinen geeignet sind.

**[0028]** Beispiele für weitere Indikationen sind die therapeutische und/oder prophylaktische Behandlung von durch Bakterien, multiples Trauma, Vergiftung oder einen anderen Mechanismus verursachter disseminierter intravasaler Koagulation, die fibrinolytische Behandlung, wenn Blut mit Fremdoberflächen im Körper in Berührung steht, wie beispielsweise mit Gefäßtransplantaten, Gefäß-Stents, Gefäßkathetern, mechanischen und biologischen Herzklappenprothesen oder anderen medizinischen Vorrichtungen, und die fibrinolytische Behandlung, wenn Blut mit medizinischen Vorrichtungen außerhalb des Körpers in Berührung steht, wie bei der Herz- und Gefäßchirurgie unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine oder bei der Hämodialyse.

**[0029]** Des weiteren wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Prophylaxe von atherosklerotischer Progression und Transplantatabstoßung bei Organtransplantationspatienten, beispielsweise Nierentransplantationspatienten geeignet sind.

**[0030]** Es wird außerdem erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Inhibition der Tumorentwicklung und -progression geeignet sind.

**[0031]** Außerdem wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung jedes Zustands, zu dem Fibrose einen Beitrag liefert, geeignet sind. Derartige fibrotische Zustände sind u.a. cystische Fibrose, pulmonale fibrotische Erkrankung, z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Schocklunge (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS), fibromuskuläre Dysplasie, fibrotische Lungenerkrankung und Fibrinablagerungen im Auge bei operativen Eingriffen am Auge.

**[0032]** Es wird auch erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Entzündungen geeignet sind. Insbesondere kann die Erfindung zur Behandlung oder Prävention von entzündlichen Erkrankungen wie Asthma, Arthritis, Endometriose, entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis und atopischer Dermatitis verwendet werden.

**[0033]** Es wird auch erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer-Krankheit und Parkinsonscher Krankheit, geeignet sind.

**[0034]** Es wird auch erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung von Zuständen, bei denen bekanntlich eine Aufrechterhaltung oder Erhöhung der Bradykininspiegel vorteilhaft ist, geeignet sind. Derartige Zustände sind u.a. Hypertonie, Angina, Herzversagen, pulmonale Hypertonie, Nierenversagen und Organversagen.

**[0035]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem Antithrombotikum mit einem anderen Wirkmechanismus, wie einem Antikoagulans (beispielsweise einem Vitamin-K-Antagonisten, einem unfraktionsierten oder niedermolekularen Heparin, einem synthetischen Heparinfragment wie Fondaparinux, einem Thrombininhibitor, einem Faktor-Xa-Inhibitor oder einem anderen Koagulationsfaktor-/Enzym-Inhibitor, einem

rekombinanten Koagulationsfaktor wie einem rekombinanten humanen aktivierten Protein C) oder einem anti-thrombozyten Mittel (wie Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Ticlopidin, Clopidogrel oder einem anderen ADP-Rezeptor-Antagonisten [wie einem P2Y12 oder P2Y1-Antagonisten], einem Thromboxanrezeptor- und/oder Thromboxansynthetase-Inhibitor, einem Fibrinogenrezeptor-Antagonisten, einem Prostacyclinnimetikum oder einem Phosphodiesterase-Inhibitor) kombiniert und/oder zusammen verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ferner bei der Behandlung von thrombotischen Erkrankungen, insbesondere Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und massiver Lungenembolie, mit Thrombolytika, wie Gewebe-Plasminogen-Aktivator (nativ, rekombinant oder modifiziert), Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, anisoyliertem Plasminogen-Streptokinase-Aktivatorkomplex (AP-SAC), Tierspeicheldrüsen-Plasminogen-Aktivatoren und dergleichen, kombiniert und/oder zusammen verabreicht werden.

**[0036]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollten unter Verwendung des nachstehend beschriebenen Assays eine Selektivität für Carboxypeptidase U gegenüber Carboxypeptidase N von > 100:1, beispielsweise > 1000:1, aufweisen.

**[0037]** Die Abschätzung der Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte anhand des Assays gemäß: Dirk Hendriks, Simon Scharpé und Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31, 1936–1939 (1985); und Wei Wang, Dirk F. Hendriks, Simon S. Scharpé, The Journal of Biological Chemistry, 269, 15937–15944 (1994).

**[0038]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes gemäß obiger Definition zur Verwendung bei der Therapie.

**[0039]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes gemäß obiger Definition bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Therapie.

**[0040]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung schließt der Begriff „Therapie“ auch „Prophylaxe“ ein, sofern nicht ausdrücklich anders vermerkt. Der Begriff „therapeutisch“ ist entsprechend aufzufassen.

**[0041]** Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Behandlung eines Zustands, bei dem die Inhibition von Carboxypeptidase U vorteilhaft ist, bei einem Säugetier, das an diesem Zustand leidet, oder bei dem das Risiko dieses Zustands besteht, bei dem man dem Säugetier eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon oder eines Solvats eines derartigen Salzes davon gemäß obiger Definition verabreicht.

**[0042]** Für die obigen therapeutischen Anwendungen variiert die verabreichte Dosierung mit der eingesetzten Verbindung, der Verabreichungsart, der gewünschten Behandlung und dem indizierten Leiden.

**[0043]** Die Verbindungen der Formel (I) und pharmazeutisch annehmbare Salze, Solvate oder Solvate von Salzen davon können für sich alleine verwendet werden, werden aber im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung der Formel (I), das Salz, das Solvat bzw. das Solvat eines Salzes (Wirkstoff) zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach der Verabreichungsart enthält die pharmazeutische Zusammensetzung beispielsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), wie 0,05 bis 80 Gew.-%, beispielsweise 0,10 bis 70 Gew.-%, wie 0,10 bis 50 Gew.-%, Wirkstoff, wobei sich alle Gewichtsprozentangaben auf die gesamte Zusammensetzung beziehen.

**[0044]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes gemäß obiger Definition zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

**[0045]** Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung, bei dem man eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes gemäß obiger Definition mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vermischt.

**[0046]** Die Erfindung umfaßt ebenfalls Derivate von Verbindungen der Formel (I), die die biologische Funktion von Verbindungen der Formel (I) haben, wie Prodrugs. Beispiele für Prodrugs sind (Pivaloyloxy)methylester und [(Ethoxycarbonyl)oxy]methylester von Carbonsäuren.

**[0047]** Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert:

#### BEISPIELE Allgemeine experimentelle Verfahrensweisen

**[0048]** Massenspektren wurden auf einem Massenspektrometer der Bauart VG Platform II oder Micromass ZQ mit Elektrospray-Interface (LC-MS) aufgenommen. Hochauflöste Massenspektren wurden auf einem Massenspektrometer der Bauart Micromass LCT mit Elektrospray-Interface (LC-HRMS) aufgenommen. <sup>1</sup>H-NMR-Messungen wurden auf Spektrometern der Bauart Varian Unity Plus 400, 500 und 600 mit einer <sup>1</sup>H-Betriebsfrequenz von 400, 500 und 600 MHz aufgenommen. NMR-Spektren wurden in DMSO, D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>CN oder Mischungen davon aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben, wobei das Lösungsmittel als interner Standard diente. Chromatographische Trennungen wurden unter Verwendung von Merck-Kieselgel 60 (0,063–0,200 mm) durchgeführt. Die nachstehend benannten Verbindungen wurden unter Verwendung des Programms ACD/Name Version 6.06/11. Juni 2002 von Advanced Chemistry Development Inc., Kanada, benannt.

#### BEISPIEL 1

**[0049]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-3-mercaptopentansäure.

##### (a) 3-(1,1'-Biphenyl-3-yl)propanal

**[0050]** Eine Lösung von 3-Iod-1,1'-biphenyl (0,964 g, 3,44 mmol) und Tetrabutylammoniumchlorid (0,956 g, 3,44 mmol) in trockenem DMF (3 mL) wurde mit Allylalkohol (0,351 mL, 5,16 mmol), Natriumhydrogencarbonat (0,723 g, 8,60 mmol) und Palladium(II)-acetat (31 mg, 0,14 mmol) versetzt, wonach die Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, wonach das feste Material abfiltriert wurde (Celite). Das Filtrat wurde dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und aufkonzentriert. Durch Flash-Chromatographie (Heptan/tert-Butylmethylether, 4:1) des Rückstands wurde 3-(1,1'-Biphenyl-3-yl)propanal (0,601 g, 83%) erhalten.

(b) 5-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)pent-2-ensäure-tert-Butylester

**[0051]** Eine Lösung von 3-{6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}-2-(diethoxyphosphoryl)propansäure-tert-butylester (1,058 g, 2,31 mmol) in trockenem THF (4 mL) wurde bei 0°C zu einer Lösung von Natriumhydrid (0,111 g, 60%ig in Mineralöl, 2,77 mmol) in trockenem THF (3 mL) versetzt, wonach die Mischung 60 min bei 0°C gerührt wurde. Nach Zugabe einer Lösung von 3-(1,1'-Biphenyl-3-yl)propanal (0,582 g, 2,77 mmol) in trockenem THF (3 mL) wurde die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 22 h auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurde EtOAc zugegeben, wonach die organische Phase mit gesättigtem wäßrigem NH<sub>4</sub>Cl und Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und aufkonzentriert wurde. Durch Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 15:1) des Rückstands wurde 5-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)pent-2-ensäure-tert-butylester (1,105 g, 93%) in Form eines Gemischs von E/Z-Isomeren erhalten.

##### (c)

5-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentansäure-tert-butylester

**[0052]** Eine Lösung von 4-Methoxy- $\alpha$ -toluolthiol (0,58 mL, 4,17 mmol) in trockenem, entgastem DMF (2 mL) wurde bei Raumtemperatur mit einer katalytisch wirksamen Menge Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) gefolgt von einer Lösung von 5-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)pent-2-ensäure-tert-butylester (1,073 g, 2,08 mmol) in trockenem, entgastem DMF (5 mL) behandelt. Nach 20 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), aufkonzentriert und Flash-Chromatographie (Heptan/EtOAc, 3:1 und Toluol/EtOAc 12:1) unterworfen, was 5-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentansäure-tert-butylester (1,251 g, 90%) ergab.

(d) 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(1,1'-biphenyl-3-yl)-3-mercaptopentansäure

**[0053]**

5-(1,1'-Biphenyl-3-yl)-2-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentansäure-tert-butylester (0,669 g, 1,00 mmol) wurde in Triethylsilan (0,75 mL) und Trifluoressigsäure (6,0 mL) gelöst. Die Lösung wurde 3 h auf 60°C erhitzt und dann aufkonzentriert. Durch Reinigung des Rückstands mittels Umkehrphasen-HPLC (C8-Säule, linearer Gradient 40% → 100% MeCN in 5%igem wäßrigem MeCN mit 0,15% Trifluoressigsäure) wurde nach Gefriertrocknung die diastereomere Titelverbindung in Form des Trifluoressigsäuresalzes (0,342 g, 68%) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,70 (dd, J = 2,1, 9,2 Hz, 0,5H), 7,66 (dd, J = 2,1, 9,2 Hz, 0,5 Hz), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 0,5H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 0,5H), 3,10-2,74 (m, 6H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 175,3, 174,9, 153,0, 146,0, 145,8, 142,3, 141,1, 140,9, 134,0, 133,9, 129,4, 129,2, 127,9, 127,9, 127,8, 127,3, 127,2, 127,1, 124,9, 124,8, 124,4, 124,1, 113,9, 113,8, 53,6, 53,0, 41,3, 40,5, 37,9, 33,1, 33,0, 31,2, 30,3. HRMS (ESI) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 393, 1637 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 393, 1650.

## BEISPIEL 2

**[0054]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercpto-5-(1-naphthyl)pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,14-8,10 (d, 1H), 7,93-7,89 (d, 1H), 7,80-7,54 (m, 1H), 7,67-7,35 (m, 6H), 6,83-6,77 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 367,1480 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 367,1497.

## BEISPIEL 3

**[0055]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-cyanphenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,73 (dd, J = 2,2, 9,3 Hz, 0,5H), 7,70 (dd, J = 2,2, 9,3 Hz, 0,5 H), 7,58-7,40 (m, 5H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 0,5H), 6,88 (d, J = 9,3 Hz, 0,5H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 175,5, 174,9, 153,0, 146,0, 145,8, 143,1, 133,9, 132,4, 132,3, 130,3, 130,3, 129,8, 124,3, 124,0, 119,4, 113,9, 113,9, 111,6, 53,8, 52,8, 41,1, 40,2, 37,4, 32,5, 32,5, 31,1, 30,5. HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S 342, 1276 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 342,1277.

## BEISPIEL 4

**[0056]** 5-[3-(Aminocarbonyl)phenyl]-2-[(6-aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von 3-Iod-N-(2,4,6-trimethoxybenzyl)benzamid in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert. 3-Iod-N-(2,4,6-trimethoxybenzyl)benzamid wurde nach Standardmethoden aus 3-Iodbenzoësäure synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,3 Hz, 0,7H), 6,85 (d, J = 9,1 Hz, 0,3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 4H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): 8175,7, 175,1, 171,5, 161,7, 161,4, 153,0, 146,0, 145,8, 142,1, 142,0, 133,9, 133,4, 132,7, 129,1, 127,8, 127,7, 125,5, 124,3, 124,0, 114,0, 113,9, 53,7, 52,6, 41,0, 39,9, 37,7, 37,6, 32,8, 32,7, 31,0, 30,4. HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 360,1382 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 360,1378.

## BEISPIEL 5

**[0057]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[2-fluor-4-trifluormethyl)phenyl]-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,75-7,71 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 H, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 175,4, 174,9, 162,0, 161,4, 159,6, 153,0, 146,0, 145,9, 134,0, 133,2, 133,0, 129,9, 124,2, 124,0, 121,4, 114,0, 113,9, 112,8, 112,6, 53,8, 53,0, 41,5, 40,8, 36,3, 36,2, 31,2, 30,6, 26,5. HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 403,1103 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 403,1137.

## BEISPIEL 6

**[0058]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-chlorphenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,75 (dd, 0,5H), 7,72 (dd, 0,5H), 7,56 (d, 0,5H), 7,54 (d, 0,5H), 7,30-7,10 (m, 4H), 6,92 (d, 0,5H), 6,91 (d, 0,5H), 3,02-2,65 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H). MS (ESI) 351,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 7

**[0059]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,72 (dd, 1H), 7,69 (d, 0,5H), 7,55 (s, 0,5H), 7,53 (s, 0,5H), 6,89 (m, 1H), 6,77-6,60 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 3,0-2,70 (m, 5H), 2,58-2,68 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 1H), 1,69-1,81 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 361,1222 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 361,1236.

## BEISPIEL 8

**[0060]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-pyridin-2-ylpentansäure wurde ausgehend von 3-Pyridin-2-ylpropanal in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,90-2,37 (m, 2H), 2,70-2,98 (m, 3H), 3,05-3,11 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,32-3,41 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,39-8,46 (m, 1H), 8,54-8,60 (m, 1H). MS (ESI) 318,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 9

**[0061]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,71-1,87 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,7-3-2,87 (m, 4H), 2,90 (d, 0,5H), 2,88-3,02 (m, 0,5H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,88 (d, 0,5H), 6,89 (d, 0,5H), 7,52 (d, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H). MS (ESI) 407,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 10

**[0062]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-pyridin-3-ylpentansäure wurde ausgehend von 3-Pyridin-3-ylpropanal in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,78-1,90 (m, 1H), 2,03-2,19 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,78-3,02 (m, 4H), 3,07-3,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 2H). MS (ESI) 318,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 11

**[0063]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[4-(cyanomethyl)phenyl]-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,99 (dd, 0,5H), 7,96 (dd, 0,5H), 7,81 (d, 0,5H), 7,80 (d, 0,5H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,17 (d, 0,5H), 7,15 (d, 0,5H), 4,11 (s, 2H), 3,26-2,97 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H). MS (ESI) 356,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 12

**[0064]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(2-hydroxyphenyl)-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von 1-Iod-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]benzol in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert. 1-Iod-2-[(4-methoxybenzyl)oxy]benzol wurde nach Standardmethoden aus 2-Iodphenol synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 90% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,72-1,87 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,77-2,94 (m, 4,6H), 3,06-3,11 (m, 0,4H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,56 (d, 0,6H), 7,57 (d, 0,4H), 7,75 (dd, 0,6H), 7,77 (dd, 0,4H). MS (ESI) 333,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 13

**[0065]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von 4-Iod-N-(2,4,6-trimethoxybenzyl)benzolsulfonamid in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert. 4-Iod-N-(2,4,6-trimethoxybenzyl)benzolsulfonamid wurde nach Standardmethoden aus 4-Iodbenzolsulfonylchlorid synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 75% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,79-1,92 (m, 1H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 4H),

2,90-3,07 (m, 2H), 6,92 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 7,40 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (d, 0,5H), 7,58 (d, 0,5H), 7,72-7,81 (m, 3H). MS (ESI) 396,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 14

**[0066]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 75% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,73-1,85 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 4,5H), 2,98-3,04 (m, 0,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,76 (s, 1,5H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,92 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 7,12 (d, 0,5H), 7,15 (d, 0,5H), 7,56 (s, 0,5H), 7,58 (s, 0,5), 7,72-7,78 (m, 1H). MS (ESI) 347,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 15

**[0067]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(4-hydroxyphenyl)-3-mercaptopentansäure wurde unter Standardbedingungen für die Hydrolyse von Methoxygruppen (konzentrierte wäßrige Salzsäure am Rückfluß unter Argon über einen Zeitraum von 24 h) aus 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentansäure hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 25% CD<sub>3</sub>CN in D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,73-1,85 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 1H), 2,75-2,87 (m, 4H), 2,90 (d, 0,5H), 2,98-3,03 (m, 0,5H), 6,71-6,76 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H). MS (ESI) 333,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 16

**[0068]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,76-1,88 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,66-3,07 (m, 6H), 6,94 (d, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H). MS (ESI) 401,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 17

**[0069]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(4-(trifluormethoxy)phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,57-1,76 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,75-3,07 (m, 4H), 3,22 (s, 1,5H), 3,23 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 6,94 (d, 1H), 7,30 (s, 0,5H), 7,32 (s, 0,5H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H). MS (ESI) 379,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 18

**[0070]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von 3-Thien-2-ylpropanal in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 90% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,48-1,60 (m, 3H), 1,70-1,90 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-3,10 (m, 6H), 3,25-3,33 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H). MS (ESI) 327,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 19

**[0071]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[3-(hydroxymethyl)phenyl]-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von 1-Iod-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]benzol in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. 1-Iod-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]benzol wurde nach Standardmethoden aus (3-Iodphenyl)methanol synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,94-2,10 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,78-3,24 (m, 6H), 4,77 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 7,09 (d, 0,5H), 7,12 (d, 0,5H), 7,34-7,44 (m, 3H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,73 (d, 0,5H), 7,74 (d, 0,5H), 7,91 (dd, 0,5H), 7,96 (dd, 0,5H). MS (ESI) 347,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 20

**[0072]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[2-(2,4-dichlorphenoxy)phenyl]-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18-7,04 (m, 3H), 7,78-7,69 (m, 3H), 3,15-2,92 (m, 2H), 2,87-2,65 (m, 4H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 477,0806 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 477,0170.

## BEISPIEL 21

**[0073]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3,5-dimethylphenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,72-1,85 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,75-2,87 (m, 4H), 2,90 (d, 0,5H), 2,99-3,05 (m, 0,5H), 6,78-6,85 (m, 3H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,54 (d, 0,5H), 7,56. (d, 0,5H), 7,71 (dd, 0,5H), 7,73 (d, 0,5H). MS (ESI) 345,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 22

**[0074]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercpto-5-(4-propylphenyl)pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 0,84 (t, 3H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,71-2,93 (m, 4H), 2,93-3,01 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,07-7,10 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H). MS (ESI) 359,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 23

**[0075]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(4-benzylphenyl)-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von 4-(Iodphenyl)(phenyl)methanon in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 80% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,72-1,82 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,78-3,04 (m, 5H), 3,9 (s, 2H), 6,90 (d, H), 7,08-7,29 (m, 9H), 7,55 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S 407,1793 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 407,1804.

## HBEISPIEL 24

**[0076]** 2-[(2-Amino-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-3-mercpto-5-phenylpentansäure wurde ausgehend von 3-{2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-5-yl}-2-(diethoxyphosphoryl)propansäure-tert-butylester in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. 3-{2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-5-yl}-2-(diethoxyphosphoryl)propansäure-tert-butylester wurde wie in Schema 1 gezeigt synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 90% CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,78-1,90 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,78-3,2 (m, 4,5H), 3,05-3,11 (m, 0,5H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,16-7,33 (m, 5H). MS (ESI) 323,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 25

**[0077]** 2-(3-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-ylmethyl)-3-mercpto-5-phenylpentansäure wurde ausgehend von 8-[3-tert-Butoxy-2-(diethoxyphosphoryl)-3-oxopropyl]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carbonsäure-tert-butylester in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert. 8-[3-tert-Butoxy-2-(diethoxyphosphoryl)-3-oxopropyl]-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-carbonsäure-tert-butylester wurde wie in Schema 2 gezeigt synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,60-3,35 (m, 4H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,90-1,80 (m, 11H). MS (ESI) 333,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 26

**[0078]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercpto-5-(3-[(methyl(2-phenylethyl)amino]carbonyl)phenyl)pentansäure.

(a) 3-{5-tert-Butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoësäure

**[0079]** Eine Lösung von 3-{5-tert-Butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoësäureethylester (0,27 g, 0,406 mmol, synthetisiert in Analogie zu Beispiel 1) in Ethanol (2 mL) wurde mit KOH (5 mL eine 1 M Lösung in Ethanol) versetzt, wonach die Mischung 2 h bei Raumtemperatur und dann 2 h bei 50°C gerührt wurde. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether und Wasser verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0,1 M wäßrigem KOH extrahiert, wonach die vereinigte wäßrige Phase mit 3 M wäßrigem HCl angesäuert wurde (pH 5). Dann wurde die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Durch Reinigung des Rückstands mittels Umkehrphasen-HPLC (C8-Säule, linearer Gradient 40% → 100% MeCN in 5%igem wäßrigem MeCN mit 0,1 M Ammoniumacetat) wurde ein Rückstand erhalten, der in Toluol und Wasser gelöst und auf-

konzentriert wurde, was 3-{5-tert-Butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoësäure (0,12 g, 54%) ergab.

(b)

2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-(3-{{[methyl(2-phenylethyl)amino]carbonyl}phenyl}pentansäure-tert-butylester

**[0080]** Eine Lösung von 3-{5-tert-Butoxy-4-({6-(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoësäure (84 mg, 0,132 mmol) in DMF (2 mL) wurde unter Argon bei 0°C mit N-Methylphenethylamin (20 µL, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,15 mmol) und iPr<sub>2</sub>EtN (46 µL, 0,26 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h gerührt und dann mit Eis gequencht. Nach Zugabe von Diethylether und Wasser wurde die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde getrocknet und aufkonzentriert. Durch Flash-Chromatographie (Heptan/EtOAc, 3:1) wurde 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-(3-{{[methyl(2-phenylethyl)amino]carbonyl}phenyl}pentansäure-tert-butylester (81 mg, 81,4%) erhalten.

(c) 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentyl-5-(3-{{[methyl(2-phenylethyl)amino]carbonyl}phenyl}pentansäure

**[0081]**

2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-(3-{{[methyl(2-phenylethyl)amino]carbonyl}phenyl}pentansäure-tert-butylester (80 mg, 0,106 mmol) wurde in Triethylsilan (0,4 mL) und Trifluoressigsäure (3,0 mL) gelöst. Die Lösung wurde 1 h auf 60°C erhitzt und dann aufkonzentriert. Durch Reinigung des Rückstands mittels Umkehrphasen-HPLC (C-8-Säule, linearer Gradient 20%–100% MeCN in 5%igem wäßrigem MeCN mit 0,15% Trifluoressigsäure) wurde nach Gefriertrocknung die diastereomere Titerverbindung in Form des Trifluoressigsäuresalzes (64 mg, 100%) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,76-6,63 (m, 12H), 3,71 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,21-2,54 (m, 11H), 2,12-1,63 (m, 2H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 478,2164 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 478,2133.

## BEISPIEL 27

**[0082]** 3-[5-(6-Aminopyridin-3-yl)-4-carboxy-3-mercaptopentyl]benzoësäure wurde ausgehend von 3-{5-tert-Butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoësäure in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 8,05-8,01 (dd, 1H), 8,01-7,99 (s, 1H), 7,90-7,86 (dd, 1H), 7,73-7,70 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,08-7,04 (d, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 5H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 361, 1222 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 361,1212.

## BEISPIEL 28

**[0083]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[3-(3,4-dihydroisochinolin-2(1H-yl)carbonyl)phenyl]pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,73 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,11 (m, 8H), 6,90 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,89 (br, 1H), 3,57 (br, 1H), 2,99-2,65 (m, 8H), 2,09 (m, 1H), 1,85 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 476,2008 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 476,2002.

## BEISPIEL 29

**[0084]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[3-[(6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H-yl)carbonyl)phenyl]pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 4H), 6,90-6,72 (m, 2,5H), 6,47 (s, 0,5H), 4,69 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,96-3,46 (m, 8H), 3,01-2,59 (m, 8H), 2,17-1,67 (m, 2H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 536, 2219 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 536,2248.

## BEISPIEL 30

**[0085]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptopentyl-5-(3-[(2-pyridin-2-ylethoxy)carbonyl]phenyl)pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 8,64 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77-7,64 (m, 3H), 7,58-7,31 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H), 4,65 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,99-2,62 (m, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,79 (m, 1H). HRMS

(ESI) berechnet für  $C_{25}H_{27}N_3O_4S$  466,1803 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 466,1813.

### BEISPIEL 31

**[0086]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[[2-(2,6-dichlorphenyl)ethoxy]carbonyl]phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CD_3CN/D_2O$ ):  $\delta$  7,69 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,62 (m, 0,5H), 3,31 (m, 2H), 3,10 (m, 0,5H), 2,98-2,53 (m, 5H), 2,0 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4S$  533, 1069 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 533,1071.

### BEISPIEL 32

**[0087]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[3-(ethoxycarbonyl)phenyl]-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von

3-{5-tert-Butoxy-4-({6-[(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxopentyl}benzoësäureethylester in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CD_3CN/D_2O$ ):  $\delta$  7,90 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,41 (q, 2H), 2,95-3,03 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,41 (t, 3H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{20}H_{25}N_2O_4S$  389, 1535 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 389,1555.

### BEISPIEL 33

**[0088]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-S-(3-[(2-fluorethyl)amino]carbonyl)phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 10%  $CD_3CN$  in  $D_2O$ ):  $\delta$  7,95 (dd, 0, 5H), 7,90 (dd, 0,5H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, 0,5H), 7,73 (dd, 0,5H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,13 (d, 0,5H), 7,07 (d, 0,5H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,8-4,76 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2,5H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,92-2,97 (m, 0,5H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{20}H_{25}FN_3O_3S$  406,1600 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 406,1560.

### BEISPIEL 34

**[0089]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-{3-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 5%  $CD_3CN/D_2O$ ):  $\delta$  7,77 (dd, 0,5H), 7,72 (dd, 0,5H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,91 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (to s, 3H), 3,05-2,71 (m, 6H), 2,19-2,0 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{20}H_{26}N_3O_3S$  388,1695 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 388,1683.

### BEISPIEL 35

**[0090]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercpto-5-{3-[(vinylamino)carbonyl]phenyl}pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 10%  $CD_3CN/D_2O$ ):  $\delta$  7,71 (to dd, 1H), 7,53 (zwei dd, 0,5H), 6,89 (m, 1H), 6,77-6,60 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 3,0-2,70 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{20}H_{24}N_3O_3S$  386,1538 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 386,1470.

### BEISPIEL 36

**[0091]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-[3-[[2-(1,3-benzodioxol-5-yl)ethyl]amino]carbonyl]phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 20%  $CD_3CN/D_2O$ )  $\delta$  ppm 1,88-2,06 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 1H), 2,79-3,11 (m, 8H), 3,68 (t, 2H), 6,00 (s, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,96 (d, 0,7H), 7,01 (d, 0,3H), 7,47 (m, 1,2H), 7,51 (m, 0,6H), 7,56 (s, 0,7H), 7,58 (s, 0,3H), 7,62 (s, 2H), 7,76 (d, 0,7H), 7,81 (d, 0,3H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{27}H_{29}N_3O_5S$  508,1906 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 508,1935.

### BEISPIEL 37

**[0092]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-{3-[(dibenzylamino)carbonyl]phenyl}-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 50%  $CD_3CN/D_2O$ )  $\delta$  ppm 2,28-2,40 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 1H), 3,25-3,53 (m, 6H), 4,99 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,46 (d, 0,4H), 7,48 (d, 0,6H), 7,71 (d, 2H), 7,83-8,00 (m, 12H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (dd, 0,4H),

8,28 (dd, 0,6H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{32}H_{33}N_3O_3S$  540,2321 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 540,2340.

## BEISPIEL 38

**[0093]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]carbonyl)phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 50%  $CD_3CN/D_2O$ )  $\delta$  ppm 1,71-2,11 (m, 2H), 2,67-2,96 (m, 6H), 2,89 (s, 1,5H), 3,01 (s, 1,5H), 3,34 (q, 1H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,59 (t, 1H), 3,77 (t, 1H), 6,74-6,86 (m, 1H), 7,12-7,41 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,58-7,63 (m, 0,5H), 7,65-7,69 (m, 0,5H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{21}H_{28}N_3O_4S$  418,1800 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 418,1752.

## BEISPIEL 39

**[0094]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-{3-[(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)carbonyl]phenyl}-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CD_3CN/D_2O$ ):  $\delta$  8,35-8,15 (m, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,00-7,75 (m, 4H), 7,50-7,35 (m, 1H), 6,16 (br m, 0,5H), 6,02 (br m, 0,5H), 5,02 (br m, 0,5H), 4,88 (br m, 0,5H), 4,50-3,60 (m, 4H), 3,55-3,20 (m, 7H), 3,0-2,2 (m, 4H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{22}H_{28}N_3O_4S$  430,1829 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 430,1801.

## BEISPIEL 40

**[0095]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[(4-(4-chlorphenyl)piperazin-1-yl)carbonyl]phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,75-7,67 (m, 1H), 7,52-7,47 (dd, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,00-3,50 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 5H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{28}H_{31}CLN_4O_3S$  539,1884 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 539,1868.

## BEISPIEL 41

**[0096]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[(benzyl(methyl)amino]carbonyl)phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,75-7,18 (m, 11H), 6,88-6,80 (d, 1H), 4,80-4,70 (s, 1H), 4,53-4,45 (s, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,93-2,90 (s, 3H), 2,88-2,78 (m, 5H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{26}H_{29}N_3O_3S$  464,2008 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 464,1972.

## BEISPIEL 42

**[0097]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercato-5-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenyl]pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, 95%  $CD_3CN$  in  $D_2O$ ):  $\delta$  7,75 (dd, 0,5H), 7,69 (dd, 0,5H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 6,91 (d, 0,5H), 6,87 (d, 0,5H), 3,53 (t, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,00-2,79 (m, 5,5H), 2,67-2,74 (m, 0,5H), 2,18-1,8 (m, 6H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{22}H_{28}N_3O_3S$  414,1851 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 414,1837.

## BEISPIEL 43

**[0098]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[(4-(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl)carbonyl]phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CD_3CN/D_2O$ ):  $\delta$  1,28 (t, 3H), 1,59-1,79 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,0-2,22 (m, 2H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,80-3,12 (m, 7H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (dd, 0,5H), 7,82 (dd, 0,5H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{26}H_{34}N_3O_5S$  500,2219 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 500,2233.

## BEISPIEL 44

**[0099]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-[(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)carbonyl]phenyl)-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ ):  $\delta$  7,65-7,71 (dd, 1H), 7,49-7,52 (d, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 6,82-6,85 (dd, 1H), 3,41-3,47 (m, 4H), 2,77-3,10 (m, 7H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,68-1,92 (m, 5H). HRMS (ESI) berechnet für  $C_{24}H_{32}N_3O_4S$  458,2114 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, gefunden 458,2097.

## BEISPIEL 45

**[0100]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-{3-[(3-oxopiperazin-1-yl)carbonyl]phenyl}pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,77-1,90 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,75-3,0 (m, 6H), 3,25-3,58 (m, 4H), 3,80-4,10 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 6,89 (d, 0,5H), 6,91 (d, 0,5H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,71 (dd, 0,4H), 7,74 (dd, 0,6H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S 443,1753 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 443,1766.

## BEISPIEL 46

**[0101]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-{{[benzyl(3-ethoxy-3-oxopropyl)amino]carbonyl}phenyl}-3-mercaptopentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 26 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O) δ ppm 1,06 (t, 1H), 1,19 (t, 2H), 1,67-1,88 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 1H), 2,40-3,0 (m, 8H), 3,40-3,58 (m, 0,7H), 3,58-3,66 (m, 1,3H), 3,91 (q, 0,7H), 4,07 (q, 1,3H), 4,47 (s, 1,3H), 4,69 (s, 0,7H), 6,80-6,92 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H), 7,46 (s, 0,7H), 7,50 (s, 0, 3H), 7,60-7,74 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S 550,2376 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 550,2361.

## BEISPIEL 47

**[0102]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-{{[(cyanomethyl)(methyl)amino]sulfonyl}phenyl}-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von N-(Cyanomethyl)-3-iod-N-methylbenzolsulfonamid in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. N-(Cyanomethyl)-3-iod-N-methylbenzolsulfonamid wurde nach Standardmethoden aus 3-Iodbenzolsulfonylchlorid hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O): δ 7,79 (dd, 0,5H), 7,76 (dd, 0,5H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 6,95 (d, 0,5H), 6,94 (d, 0,5H), 4,29 (s, 2H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,98-2,78 (m, 4H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 449,1317 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 449,1329.

## BEISPIEL 48

**[0103]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-5-(3-{{[(2S)-2-(anilinomethyl)pyrrolidin-1-yl]sulfonyl}phenyl}-3-mercaptopentansäure wurde ausgehend von N-{{(2S)-1-[(3-Iodphenyl)sulfonyl]pyrrolidin-2-yl}methyl}anilin in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. N-{{(2S)-1-[(3-Iodphenyl)sulfonyl]pyrrolidin-2-yl}methyl}anilin wurde nach Standardmethoden aus 3-Iodbenzolsulfonylchlorid synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,71 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,59-7,45 (m, 7H), 7,31-7,29 (m, 3H), 6,89 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,53 (ddd, J = 3,1, 6,0, 13,0 Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 6H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 555, 2100 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 555,2032.

## BEISPIEL 49

**[0104]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercpto-5-{3-[(methylamino)sulfonyl]phenyl}pentansäure wurde ausgehend von N-(2-Furylmethyl)-3-iod-N-methylbenzolsulfonamid in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. N-(2-Furylmethyl)-3-iod-N-methylbenzolsulfonamid wurde nach Standardmethoden aus 3-Iodbenzolsulfonylchlorid synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,85 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,51-7,50 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 0,5, 9,1 Hz, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, 410,1208 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 410,1207.

## BEISPIEL 50

**[0105]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercpto-5-(3-{{[methyl(2-phenylethyl)amino]sulfonyl}phenyl})pentansäure wurde ausgehend von 3-iod-N-methyl-N-(2-phenylethyl)benzolsulfonamid in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert. 3-iod-N-methyl-N-(2-phenylethyl)benzolsulfonamid wurde nach Standardmethoden aus 3-Iodbenzolsulfonylchlorid synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,64 (s, 1H), 7,54-7,57 (d, 3H), 7,39-7,40 (d, 3H), 7,24-7,27 (t, 3H), 7,14-7,20 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 3,23-3,27 (t, 2H), 2,96-3,03 (m, 3H), 2,80-2,84 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,69-1,80 (dd, 1H), 1,53-1,55 (d, 1H). MS (ESI) 514,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 51

**[0106]** Dieses Beispiel illustriert die Herstellung von 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-[3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]pentansäure.

## (a) tert-Butyl(3-iodphenoxy)dimethylsilan

**[0107]** Eine Lösung von 3-Todphenol (12,7 g, 58 mmol) und tert-Butyl(chlor)dimethylsilan (9,9 g, 65 mmol) in Dichlormethan (80 ml) wurde bei 0°C mit Imidazol (7,8 g, 115 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Dann wurde die Suspension dreimal mit Wasser und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert, was rohes tert-Butyl-(3-iodphenoxy)dimethylsilan (20 g, 93%) er gab.

(b) 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-5-(3-hydroxyphenyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentansäure-tert-butylester

**[0108]** Eine Lösung von 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-5-(3-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)phenyl]-3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentansäure-tert-butylester (800 mg, 0,89 mmol, synthetisiert in Analogie zu Beispiel 1 ausgehend von tert-Butyl-(3-iodphenoxy)dimethylsilan) in trockenem THF (10 mL) wurde mit Eisessig (190 µl, 3,3 mmol) versetzt. Nach Zugabe von Tetrabutylammoniumfluoridtrihydrat (489 mg, 1,5 mmol) wurde die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von EtOAc (150 ml) wurde die Lösung mit gesättigtem wäßrigem NaHCO<sub>3</sub>, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Durch Flash-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 10:1) wurde 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-5-(3-hydroxyphenyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]pentan-tert-butylester (660 mg, 98%) erhalten.

(c) 6-{{(tert-Butoxycarbonyl)amino}pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-[3-(methyl)phenyl]pentansäure-tert-butylester

**[0109]** Eine Lösung von tri-n-Butylphosphin (221 µL, 0,89 mmol) in Toluol (2 mL) wurde mit 1,1'-Azo-bis(N,N-dimethylformamid) (134 mg, 0,78 mmol) versetzt. Dann wurden nacheinander Tetrahydrofuran-3-ol (36 µL, 44 mmol) und 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-5-(3-hydroxyphenyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-pentansäure-tert-butylester (154 mg, 0,25 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei 80°C gerührt. Nach Zugabe von Toluol (100 mL) wurde die Mischung mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Durch Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc 100:0 bis 70:30) wurde 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-[3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]pentansäure-tert-butylester (75 mg, 35%) erhalten.

## (d) 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-[3-(methyl)phenyl]pentansäure

**[0110]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-[3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]pentansäure wurde ausgehend von 2-({6-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}methyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-[3-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]pentansäure-tert-butylester in Analogie zu Beispiel 1 synthetisiert.  
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O (1:1): δ 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,76-6,72 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 4H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,83-2,66 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H). HRMS (ESI) berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 403,1692 (M+H)<sup>+</sup>, gefunden 403,1698.

## BEISPIEL 52

**[0111]** 2-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-mercaptop-5-[3-(tetrahydrofuran-3-ylmethoxy)phenyl]pentansäure wurde in Analogie zu Beispiel 51 synthetisiert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,75-7,69 (d, 1H), 7,58-7,56 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,88-6,75 (m, 4H), 3,98-3,58 (m, 6H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H). MS (ESI) 417,9 (M+H)<sup>+</sup>.

## BEISPIEL 53

[0112] Die Aktivitäten bestimmter Beispiele in dem Assay gemäß Dirk Hendriks, Simon Scharpe und Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31, 1936–1939 (1985), sind in nachstehender Tabelle 1 aufgeführt.

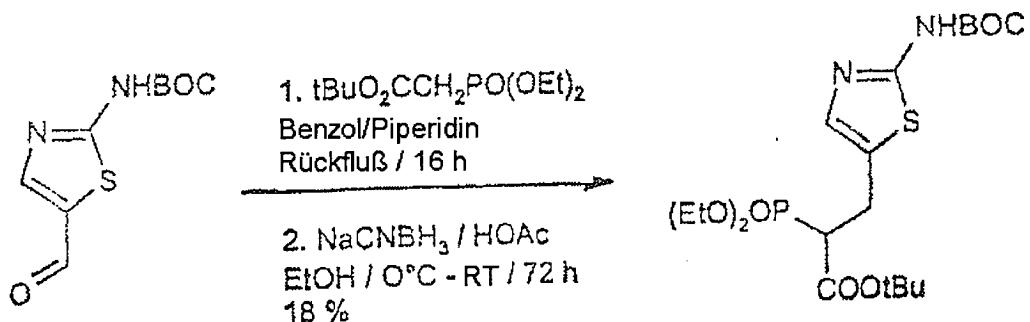
TABELLE 1

Beispiel Nr.	$IC_{50}$
6	0,8 $\mu$ M
7	0,8 $\mu$ M
11	0,8 $\mu$ M
18	1,0 $\mu$ M
24	6,3 $\mu$ M
25	4,0 $\mu$ M
28	0,8 $\mu$ M
31	0,6 $\mu$ M
33	0,6 $\mu$ M
41	0,6 $\mu$ M
42	0,6 $\mu$ M
43	2,0 $\mu$ M
47	1,0 $\mu$ M

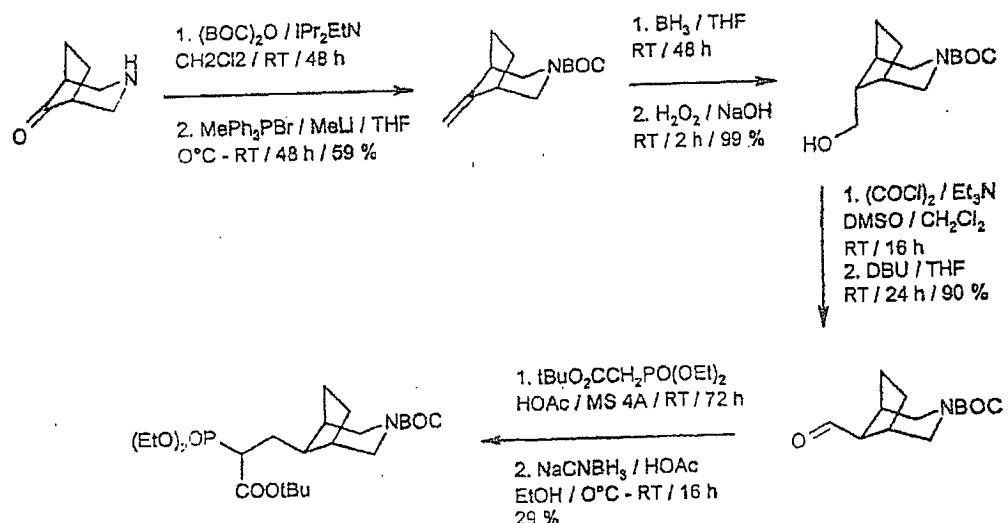
## Abkürzungen

HOAc = Essigsäure	HOAc = Essigsäure
MeOH = Methanol	MeOH = Methanol
min = Minuten	min = Minuten
RT = Raumtemperatur	RT = Raumtemperatur
DMF = Dimethylformamid	TFA = Trifluoressigsäure
DMSO = Dimethylsulfoxid	THF = Tetrahydrofuran
EtOAc = Essigsäureethylester	h = Stunde
DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	
HATU = O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphat	

## SCHEMA 1

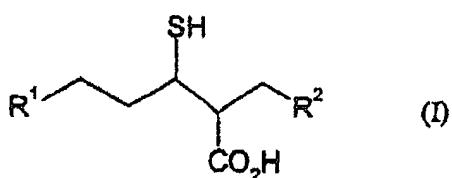


## SCHEMA 2



## Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel I:



worin:

$R^1$  für Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, Hydroxy oder Phenyl),  $C_{1-4}$ -Alkoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Tetrahydrofuran),  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , Methylendioxy,  $C(O)R^3$ ,  $S(O)_2R^4$ , Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen), Phenoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder Tetrahydrofuranyloxy), Naphthyl, Pyridinyl, 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidin-2,4-dionyl (gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-4}$ -Alkyl) oder Tetrahydrothienyl steht;

$R^2$  für Aminopyridinyl, Aminothiazolyl oder 3-Azabicyclo[3.2.1]octyl steht;

$R^3$  für Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder Pyridinyl), NR5R6 oder einen über N gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring {unsubstituiert oder einfach substituiert durch Hydroxy, Oxo,  $C_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Hydroxy oder NH-Phenyl),  $CO_2(C_{1-4}\text{-Alkyl})$  oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen)) steht;

$R^4$  für NR7R8 oder einen über N gebundenen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring {unsubstituiert; einfach substituiert durch Hydroxy, Oxo,  $C_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Hydroxy oder NH-Phenyl),  $CO_2(C_{1-4}\text{-Alkyl})$  oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen) oder an einen gegebenenfalls durch  $C_{1-4}$ -Alkoxy substituierten Benzolring anelliert} steht;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Cyano, Hydroxy, Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Methylendioxy), Pyridinyl,  $CO_2H$  oder  $CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl)} oder  $C_{2-4}$ -Alkenyl stehen; mit der Maßgabe, daß dann, wenn  $R^2$  für 6-Aminopyridin-3-yl steht,  $R^1$  für substituiertes Phenyl, Naphthyl, Pyridinyl, 1,2,3, 4-Tetrahydropyrimidin-2,4-dionyl (gegebenenfalls substituiert durch  $C_{1-4}$ -Alkyl) oder Tetrahydrothienyl steht; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon oder ein Solvat eines derartigen Salzes.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin  $R^1$  für Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano oder Hydroxy),  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , Methylendioxy,  $C(O)NH_2$ ,  $S(O)_2NH_2$  oder Phenyl (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen)), Pyridinyl oder Tetrahydrothienyl steht.

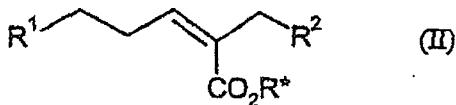
3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin  $R^1$  für Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano, Hydroxy oder Phenyl),  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , Methylendioxy, Phenoxy (selbst gegebenenfalls substituiert durch Halogen), Tetrahydrofuranyloxy oder Tetrahydrofuranylmethoxy, Naphthyl, Pyridinyl oder Tetrahydrothienyl steht.

4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, worin  $R^1$  für Phenyl {gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl (selbst gegebenenfalls einfach substituiert durch Cyano oder Hydroxy),  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$  oder Methylendioxy}, oder Tetrahydrothiophenyl steht.

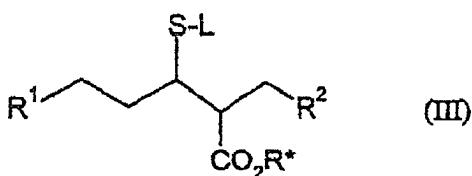
5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin  $R^2$  für 6-Aminopyridin-3-yl, 2-Aminothiazol-5-yl oder 3-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl steht.

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin  $R^2$  für 6-Aminopyridin-3-yl steht.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), bei dem man eine Verbindung der Formel (II):



worin  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt oder eine Gruppe umfaßt, die nachfolgend zu der Gruppe  $R^1$  umgesetzt werden kann,  $R^*$  für eine geeignete Schutzgruppe steht und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt oder die Aminfunktion von  $R^2$  geschützt sein kann, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem Thiol der Formel L-SH, worin L für eine geeignete Schutzgruppe steht, zu einer Verbindung der Formel (III):



umsetzt und gegebenenfalls die funktionelle Gruppe an  $R^1$  umsetzt und danach gegebenenfalls die Schutzgruppen abspaltet.

8. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 als Wirkstoff in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Therapie.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibierung von Carboxypeptidase U.

11. Pharmazeutische Formulierung zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, bei denen die Inhibierung von Carboxypeptidase U vorteilhaft ist, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen