

(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
7. Februar 2008 (07.02.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/014888 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006360

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. Juli 2007 (18.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 036 023.0 2. August 2006 (02.08.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEINELT, Uwe
[DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). HOFMEISTER, Armin
[DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). CZECH, Joerg [DE/DE];
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE).

(74) Anwalt: THEN, Johann; Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Gebäude K
801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

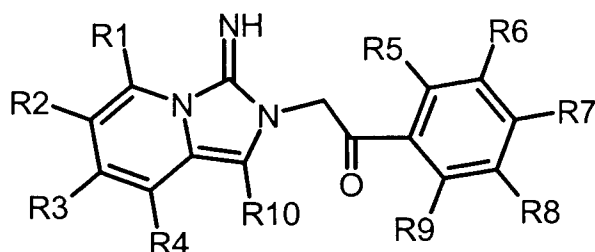
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS,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

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: IMINO-IMIDAZO-PYRIDINE DERIVATIVES HAVING ANTITHROMBOTIC ACTIVITY

(54) Bezeichnung: IMINO-IMIDAZO-PYRIDINDERIVATE MIT ANTITHROMBOTISCHER AKTIVITÄT



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I) having antithrombotic activity which, in particular, inhibit the protease-activated receptor 1 (PAR1), processes for their preparation and the use thereof as medicament.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) mit antithrombotischer Aktivität, die insbesondere den Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR1) inhibieren, Verfahren

zu ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

WO 2008/014888 A2

Imino-imidazo-pyridinderivate mit antithrombotischer Aktivität

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I mit antithrombotischer Aktivität, die insbesondere den Protease-aktivierten Rezeptor 1 (PAR1) inhibieren, Verfahren zu
5 ihrer Herstellung und Verwendung derselben als Arzneimittel.

Der Protease-aktivierte Rezeptor 1 (PAR1) ist ein Thrombin Rezeptor, der zur Klasse der G Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) gehört. Das Gen für PAR1 liegt auf Chromosom 5q13, besteht aus zwei Exonen und deckt eine Region von etwa 27 kb
10 ab. PAR1 wird unter anderem in Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Fibroblasten, Neuronen und humanen Blutplättchen exprimiert. In Blutplättchen ist PAR1 ein wichtiger Rezeptor der Signalübertragung welcher an der Initiation der Aggregation von Blutplättchen beteiligt ist. Die Aktivierung von PARs erfolgt über die proteolytische Abspaltung eines Teils des N-Terminus der PARs, wodurch eine neue N-terminale
15 Sequenz freigelegt wird, die dann den Rezeptor aktiviert (Pharmacol Rev 54:203-217, 2002).

Die Blutgerinnung ist ein für das Überleben von Säugetieren wesentlicher Vorgang der Kontrolle des Blutstroms. Der Vorgang der Gerinnung und der nachfolgenden Auflösung des Gerinnsels nach erfolgter Wundheilung setzt nach einer
20 Gefäßschädigung ein und lässt sich in vier Phasen einteilen:

1. Die Phase der vaskulären Konstriktion: Hierdurch wird der Blutverlust in das geschädigte Areal vermindert.
2. Die nächste Phase ist die der Plättchenaktivierung durch Thrombin. Die Plättchen aggregieren an der Stelle des Gefäßwandschadens und bilden ein noch lockeres
25 Plättchengerinnsel. Das Protein Fibrinogen ist hauptsächlich für die Stimulierung der Plättchenaggregation verantwortlich. Plättchen binden auch an freigelegtes Kollagen der geschädigten Gefäßwand.
3. Das anfänglich noch lockere Plättchenaggregat wird durch Fibrin vernetzt. Wenn der Thrombus lediglich Plättchen und Fibrin enthält, handelt es sich um einen weißen

Thrombus: Sind zusätzlich rote Blutkörperchen vorhanden, handelt es sich um einen roten Thrombus.

4. Nach Wundheilung wird der Thrombus durch die Einwirkung des Proteins Plasmin aufgelöst.

5 Zwei alternative Wege führen zur Bildung eines Fibringerinnsels, der intrinsische und der extrinsische Weg. Diese Wege werden durch unterschiedliche Mechanismen eingeleitet, in späterer Phase konvergieren sie jedoch zu einer gemeinsamen Wegstrecke der Gerinnungskaskade. Die Bildung eines roten Thrombus oder eines Gerinnsels auf dem Boden einer Gefäßwandabnormität ohne Wunde ist das Resultat des intrinsischen Weges. Die Fibringerinnselbildung als Antwort auf einen Gewebsschaden oder eine Verletzung ist das Resultat des extrinsischen Weges. Beide Wege sind beinhalten eine größere Anzahl von Proteinen, die als Gerinnungsfaktoren bekannt sind.

15 Der intrinsische Weg erfordert die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, X, XI und XII sowie Präkallekrein, hochmolekulares Kininogen, Calciumionen und Phospholipide aus Plättchen. Jedes dieser Proteine führt zur Aktivierung des Faktors X. Der intrinsische Weg wird eingeleitet, wenn Präkallekrein, hochmolekulares Kininogen Faktor XI und XII an eine negativ geladene Oberfläche binden. Dieser Moment wird als Kontaktphase bezeichnet. Die Exposition gegenüber einem Gefäßwandkollagen ist der primäre Stimulus der Kontaktphase. Resultat der Vorgänge der Kontaktphase ist die Umwandlung von Präkallekrein in Kallekrein, das wiederum den Faktor XII aktiviert. Faktor XIIa hydrolysiert weiteres Präkallekrein zu Kallekrein, so dass eine Aktivierung die Folge ist. Mit zunehmender Aktivierung von Faktor XII kommt es zur Aktivierung des Faktors XI, der zu einer Freisetzung von Bradykinin, einem Vasodilatator führt. 20 Dadurch kommt es zur Beendigung der initialen Phase der Vasokonstriktion. Bradykinin entsteht aus dem hochmolekularen Kininogen. In Anwesenheit von Ca^{2+} -Ionen aktiviert der Faktor XIa den Faktor IX. Faktor IX ist ein Proenzym, das Vitamin-K abhängige, c-Karboxylglutamat (GLA)-Reste enthält. Die Serinproteaseaktivität kommt nach Bindung von Ca^{2+} -Ionen an diese GLA-Reste zum Tragen. Mehrere der

Serinproteasen der Blutgerinnungskaskade (Faktoren II, VII, IX und X) enthalten derartige Vitamin-K-abhängige GLA-Reste. Faktor IXa spaltet den Faktor X und führt zur Aktivierung zum Faktor Xa. Voraussetzung für die Bildung von Faktor IXa ist die Bildung eines Kinasekomplexes aus von Ca^{2+} -Ionen und den Faktoren VIIIa, IXa und X an der Oberfläche aktivierter Plättchen. Eine der Reaktionen aktivierter Plättchen ist die Präsentation von Phosphatidylserin und Phosphatidylinositol entlang der Oberflächen. Die Exposition dieser Phospholipide macht erst die Bildung des Kinasekomplexes möglich. Faktor VIII hat in diesem Vorgang die Funktion eines Rezeptors für die Faktoren IXa und X. Faktor VIII stellt daher einen Cofaktor in der Gerinnungskaskade dar. Die Aktivierung des Faktors VIII mit Bildung des Faktors VIIIa, dem eigentlichen Rezeptor, bedarf nur einer minimalen Menge von Thrombin. Mit Zunahme der Konzentration von Thrombin wird der Faktor VIIIa schließlich durch Thrombin weiter gespalten und inaktiviert. Diese duale Aktivität des Thrombins in Bezug zum Faktor VIII führt zu einer Selbstbegrenzung der Kinasekomplexbildung und damit zu einer Eingrenzung der Blutgerinnung.

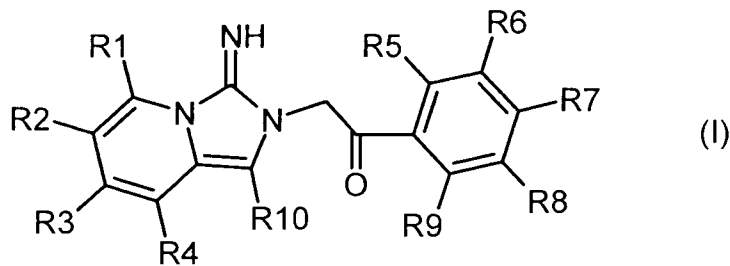
Bei der Aktivierung von humanen Blutplättchen durch Thrombin spielen PAR1 und PAR4 eine zentrale Rolle; die Aktivierung dieser Rezeptoren führt in Blutplättchen zu morphologischen Veränderungen, Freisetzung von ADP und Aggregation der Blutplättchen (Nature 413:26-27, 2001).

Inhibitoren von PAR 1 werden beispielsweise in den Europäischen Patentanmeldungen EP1391451 oder EP1391452, den amerikanischen Patentanmeldungen US 6,063,847 und US 2004/0152736 sowie der Internationalen Anmeldung WO 03/089428 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich für die prophylaktische als auch für die therapeutische Anwendung am Menschen, die an Erkrankungen leiden, die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen. Beispiele solcher Erkrankungen sind Thrombose, tiefe Venenthrombose, Lungenembolien, Gehirnfarkt, Herzinfarkt, Bluthochdruck, Entzündliche Erkrankungen, Rheuma, Asthma, Glomerulonephritis oder Osteoporose. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können zur Sekundär-Prävention

eingesetzt werden und eignen sich sowohl für eine akute als auch für eine Langzeittherapie.

Die Erfindung betrifft daher eine Verbindung der Formel I



5

und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren 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

R1, R2, R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 10
- 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,
 - 2) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist, wobei $-(C_6-C_{14})$ -Aryl und Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
 - 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R11, wobei R11 für
 - 3)1) Wasserstoffatom,
 - 3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 - 3)3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
 - 3)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het oder
 - 3)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, steht,
 - 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,
 - 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 15
- 20
- 25

- 5)1) Wasserstoffatom,
 5)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 5)3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 5)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,
 5)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het oder
 5)6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,
 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-C(O)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
 10 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 8) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 9) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 10) $-SO_2-CH_3$,
 11) $-SO_2-CF_3$,
 15 12) $-NO_2$,
 13) $-CN$,
 14) $-OH$,
 15) $=O$,
 16) Wasserstoffatom oder
 20 17) Halogen, stehen

R10 und R15 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 3) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 25 4) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 5) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R16) (R17), worin R16 und R17 unabhängig
 voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,
 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,

- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
- 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het,
- 10) $-OH$,
- 11) $=O$,
- 5 12) $-NO_2$,
- 13) $-CN$,
- 14) Halogen,
- 15) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
- 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,
- 10 R5, R6, R7, R8 und R9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, Het, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder
- 15 Methoxy substituiert ist,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, Het, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-C(O)-O-R_{16}$, $-C(O)-N(R_{16})(R_{17})$, worin R16 und R17 wie oben definiert sind, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy
- 20 substituiert ist,
- 5) $-SF_5$,
- 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy
- 25 substituiert ist,
- 7) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,
- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $C(O)-R_{11}$, wobei R11 wie oben definiert ist,

- 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,
10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
5 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
12) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-C(O)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
13) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
14) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
10 15) $-SO_2-CH_3$,
16) $-SO_2-CF_3$,
17) $-NO_2$,
18) $-CN$,
19) $-OH$ oder
15 20) Halogen, stehen oder

R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus, der zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, wobei der heterocyclische Teil
20 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist.

- 2) Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel I und/oder alle
25 stereoisomeren oder tautomeren 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
R1, R2, R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen, $-NH_2$, $-OH$, Methoxy, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het, substituiert ist, wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthryl und Fluorenyl und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiofuranlyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranlyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranlyl, Dihydrofuranlyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranlyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxthiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranlyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolidinyl, Thiazolinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyrrol, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl

und Xanthenyl und worin Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

2) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist, wobei Het und Aryl wie oben definiert sind,

3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R11, wobei R11 für

3)1) Wasserstoffatom,

3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

3)3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

3)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist, oder

3)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, steht,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,

5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

5)1) Wasserstoffatom,

5)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,

5)3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

5)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,

5)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist, oder

5)6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,

6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,

7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-C(O)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,

8) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

9) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

- 10) $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$,
 11) $-\text{SO}_2\text{-CF}_3$,
 12) $-\text{NO}_2$,
 13) $-\text{CN}$,
 5 14) $-\text{OH}$,
 15) $=\text{O}$,
 16) Wasserstoffatom oder
 17) Halogen, stehen

R10 und R15 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 10 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,
 3) $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,
 4) $-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,
 5) $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,
 15 6) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-N}(\text{R16}) (\text{R17})$, worin R16 und R17 unabhängig
 voneinander Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ bedeuten,
 7) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl wie oben definiert ist,
 8) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6)\text{-Cycloalkyl}$,
 9) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het wie oben definiert ist,
 20 10) $-\text{OH}$,
 11) $=\text{O}$,
 12) $-\text{NO}_2$,
 13) $-\text{CN}$,
 14) Halogen,
 25 15) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ oder
 16) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,

R5, R6, R7, R8 und R9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei-
 30 oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$,

- (C₆-C₁₄)-Aryl, Het, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Aryl und Het wie oben definiert sind,
- 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
- 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, Het, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -C(O)-O-R₁₆, -C(O)-N(R₁₆)(R₁₇), worin R₁₆ und R₁₇ wie oben definiert sind, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Aryl und Het wie oben definiert sind,
- 5) -SF₅,
- 6) -(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist,
- 7) -O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₆-C₁₄)-Aryl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Het, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Aryl und Het wie oben definiert sind,
- 8) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-R₁₁, wobei R₁₁ wie oben definiert ist,
- 9) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-O-R₁₁, wobei R₁₁ wie oben definiert ist,
- 10) -(C₀-C₄)-Alkylen-N(R₁₂)-R₁₃, wobei R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 11) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-N(R₁₂)-R₁₃, wobei R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 12) -(C₀-C₄)-Alkylen-N(R₁₂)-C(O)-R₁₃, wobei R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 13) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
- 14) -O-(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
- 15) -SO₂-CH₃,
- 16) -SO₂-CF₃,
- 17) -NO₂,

- 18) -CN,
- 19) -OH oder
- 20) Halogen, stehen oder

R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den

- 5 Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus, der zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, ausgewählt aus der Gruppe Benzimidazol, Benzisothiazol, Benzisoxazol, Benzo[1,3]dioxol, Benzofuranyl, Benzothiazol, Benzisoxazol, Benzothiofuran, Benzothiophen,
- 10 Benzo[1,3]oxathiol, Benzoxazol, Benzthiazol, Benztriazolyl, Chinazolin, Chinazolon, Chinolin, 4H-Chinolizin, Chinoxalin, Chroman, Chromen, Cinnolin, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, 2,3-Dihydro-benzofuranyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-
- 15 benzo[b]thiophen, Indazol, Indol, Indolin, Isobenzofuran, Isochinolin, Isochroman, Isoindazol, Isoindol, Isoindolin, 7-Oxa-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien, Phthalazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin, 6,7,8,9-Tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten, 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]oxazozin, Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin oder Tetrahydroisochinolin,
- 20 wobei der heterocyclische Teil unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist.

- 3) Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der Formel I und/oder alle
- 25 stereoisomeren oder tautomeren 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

R1, R2, R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 1) Wasserstoffatom,
- 30 2) -(C₁-C₄)-Alkyl,
- 3) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,

- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,
- 5) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 5 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O- $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
- 7) =O,
- 8) Halogen stehen,
- R10 für 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 10 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, steht,
- R5, R6, R7, R8 und R9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
- 2) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 15 3) Halogen,
- 4) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 5) -OH,
- 6) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
- 7) $-SF_5$,
- 20 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-NH-C(O)- (C_1-C_3) -Fluoralkyl,
- 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, oder
- 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe
- 25 Morpholinyll oder Pyrrolidinyll und unsubstituiert oder ein- oder zweifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, =O oder $-NH_2$ substituiert ist, stehen oder
- R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen
- 30 Heterocyclus, der zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus

anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, ausgewählt aus der Gruppe 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, Benzo[1,3]dioxol, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin, Tetrahydrochinolin, Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten, wobei der heterocyclische Teil unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen substituiert ist.

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

10 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

2-(1-Cyclopropyl-3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

15 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Hydrobromidsalz,

20 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-7-trifluoromethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-7-trifluoromethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Hydrobromidsalz,

25 2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridine-6-carbonsäuremethylester als Trifluoressigsäuresalz,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester als Trifluoressigsäuresalz,

1-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

30 1-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

2-[2-(8-tert-Butyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als

5 Trifluoressigsäuresalz,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-chlor-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäure-salz,

2,2,2-Trifluor-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-acetyl]-5-pentafluor-sulfanyl-phenyl}-acetamid als Trifluoressigsäuresalz,

10 1-(3-Brom-4-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(4-methoxy-3-morpholin-4-yl-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

15 6-Ethoxy-3-imino-2-[2-(3-methylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]-pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-6-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäure-

20 salz oder

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-5-methoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-7-carbonsäure-ethylester als Trifluoressigsäuresalz.

Unter dem Begriff „(C₁-C₄)-Alkyl“ oder „(C₁-C₆)-Alkyl“ werden Kohlenwasserstoff-

25 reste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome oder 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tertiär-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 2,3-Dimethylbutyl oder Neoheptyl.

Unter dem Begriff „-(C₀-C₄)-Alkylen“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden,

30 deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methylen, Ethylen, 1-Methylmethylen, Propylen, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Propylmethylen, 1-Ethyl-1-methylmethylen, 1,2-

Dimethylethylen, 1,1-Dimethylmethylen, 1-Ethylethylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen. „-C₀-Alkylen“ ist eine kovalente Bindung.

Unter dem Begriff „-O-(C₁-C₈)-Alkyl“ werden Alkoxyreste verstanden, deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt ist und 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält,
5 beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Iso-Propoxy, Butoxy, Iso-Butoxy oder tertiär-Butoxy.

Unter dem Begriff „(C₃-C₆)-Cycloalkyl“ werden Reste verstanden wie Verbindungen, die sich von 3- bis 6-gliedrige Monocyclen wie Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopentan oder Cyclohexan herleiten.

10 Unter dem Begriff „-(C₆-C₁₄)-Aryl“ werden aromatische Kohlenstoffreste verstanden mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen im Ring. -(C₆-C₁₄)-Arylreste sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, zum Beispiel 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Anthryl oder Fluorenyl. Naphthylreste und insbesondere Phenylreste sind bevorzugte Arylreste.

Unter dem Begriff „Het“ werden Ringsysteme verstanden mit 4 bis 15 Kohlenstoff-
15 atomen, die in ein, zwei oder drei miteinander verbundenen Ringsystemen vorliegen und die je nach Ringgröße ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele für diese Ringsysteme sind die Reste Acridinyl, Azepinyl, Azetidiny, Aziridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranly, Benzothiofuranly, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl,
20 Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranly, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranly, Dihydrofuranly, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiaziny, Furanyl, Furazanyl,
25 Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranly, Isochinolinyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isothiazolidiny, 2-Isothiazoliny, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidiny, 2-Isoxazoliny, Morpholinyl, Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl,
30 Oxothiolanyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Purynyl, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Prydooxazolyl,

Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolidinyl, 5 Thiazolinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyrrol, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl oder Xanthyenyl.

R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus, der 10 zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, werden Verbindungen verstanden, die aus zwei miteinander verbundenen Ringsystemen bestehen, worin ein Ring ein Phenylrest darstellt und der andere Ring einen teilweise gesättigten oder aromatisches Ringsystem bildet, das je nach Ringgröße ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der 15 Reihe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthält. Beispiele für diese Ringsysteme sind Reste wie Benzimidazol, Benzisothiazol, Benzisoxazol, Benzo[1,3]dioxol, Benzofuranyl, Benzothiazol, Benzisoxazol, Benzothiofuran, Benzothiophen, Benzo[1,3]oxathiol, Benzoxazol, Benzthiazol, Benztriazolyl, Chinazolin, Chinazolon, Chinolin, 4H-Chinolizin, Chinoxalin, Chroman, Chromen, Cinnolin, 2,3-Dihydro- 20 benzo[1,4]dioxin, 2,3-Dihydro-benzofuranyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-benzo[b]thiophen, Indazol, Indol, Indolin, Isobenzofuran, Isochinolin, Isochroman, Isoindazol, Isoindol, Isoindolin, 7-Oxa-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien, Phthalazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin, 25 6,7,8,9-Tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten, 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]oxazozin, Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin oder Tetrahydroisochinolin.

Unter dem Begriff „-(C₁-C₃)-Fluoralkyl“ wird ein partiell oder vollständig fluorierter Alkylrest verstanden, der sich beispielsweise von folgenden Resten ableitet -CF₃, 30 -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,
5 -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃,
-CF₂-CF₂-CHF₂ oder -CF₂-CF₂-CH₂F.

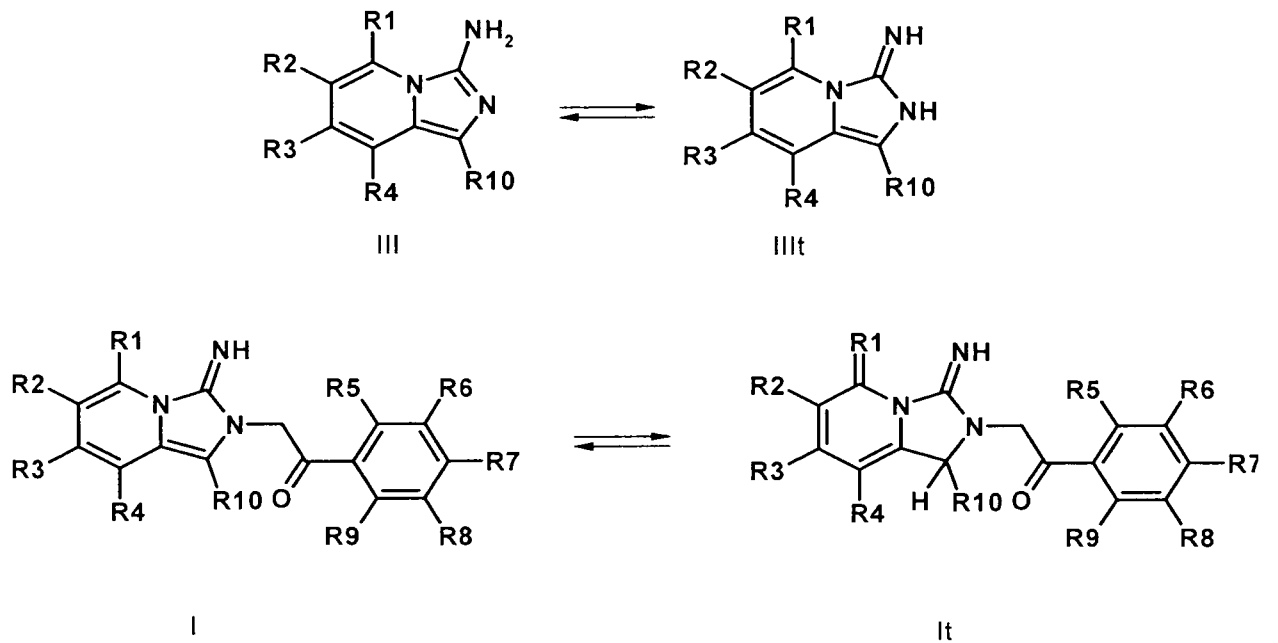
Unter dem Begriff „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor.

Unter dem Begriff „=O“ werden Reste wie Carbonyl (-C(O)-) oder Nitroso (-N=O)
10 verstanden.

Funktionelle Gruppen der verwendeten Intermediate, beispielsweise Amino- oder Carboxylgruppen in der Verbindung der Formel I, können dabei durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden. Geeignete Schutzgruppen für Aminofunktionen sind
15 beispielsweise die t-Butoxycarbonyl-, die Benzyloxycarbonyl- oder die Phtalolylgruppe sowie die Trityl- oder Tosylschutzgruppe. Geeignete Schutzgruppen für die Carboxylfunktion sind beispielsweise Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylester. Schutzgruppen können durch wohlbekannte oder hier beschriebene Techniken eingeführt und entfernt werden (siehe Greene, T. W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*
20 (1999), 3rd Ed., Wiley-Interscience). Der Begriff Schutzgruppe kann auch entsprechende polymergebundene Schutzgruppen umfassen.

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

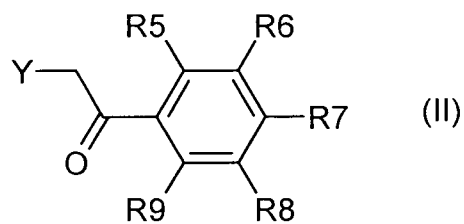
25 Umfasst sind auch mögliche tautomere Formen der angegebenen Strukturen wie beispielsweise der Formel III/III_t oder I/_t (wenn R₁ in Formel I beispielsweise OH ist):



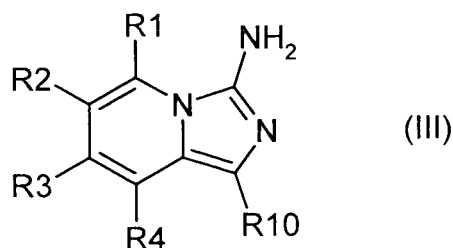
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und/oder einer stereoisomeren Form der Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes der Verbindung der Formel I, das dadurch

5 gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

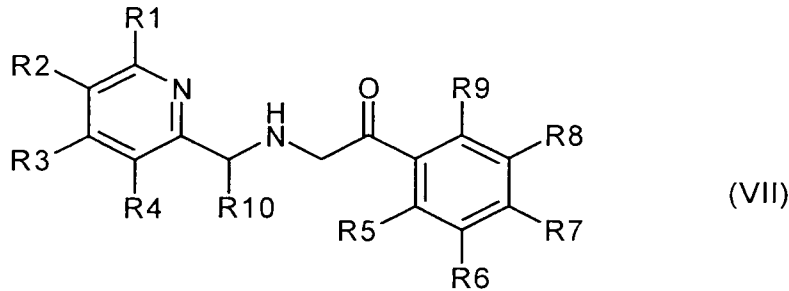


wobei die Reste R5, R6, R7, R8 und R9 wie in Formel I definiert sind und Y für Chlorid, Bromid, Mesylat oder Tosylat steht mit einer Verbindung der Formel III



in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel VII



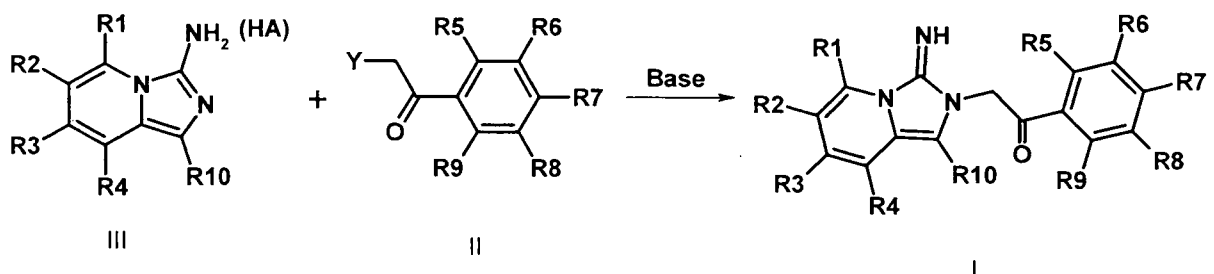
wobei die Reste R1 bis R10 wie in Formel I definiert sind mit einer Verbindung Z-CN, wobei Z Tosylat oder Bromid bedeutet, in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder

d) 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 enantiomeren oder diastereomeren 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 oder Diastereomeren auftrennt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I nach Schema 1.

Schema 1:

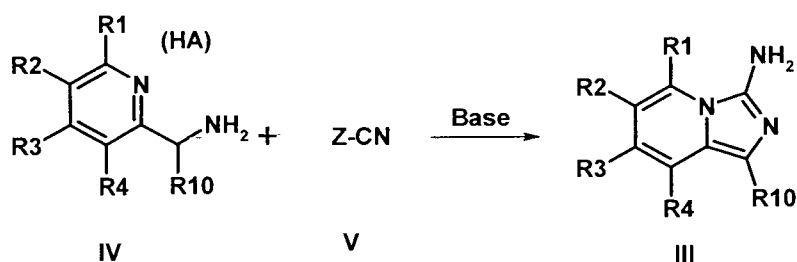


Die Edukte II und III, wobei III gegebenenfalls (ggf.) in Form eines Salzes vorliegt, werden dabei bei RT oder leicht erhöhter Temperatur von 40 °C bis 60 °C vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base, bevorzugt Hünig-Base, in einem Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid (DMF), zu der Verbindung der Formel I umgesetzt. Die Reste R1 bis R10, sind wie in Formel I definiert, Y entspricht einer guten Fluchtgruppe wie Chlorid, Bromid, Mesylat oder Tosylat, bevorzugt Bromid oder Mesylat.

Verbindungen der Formel II sind käuflich oder lassen sich nach literaturbekannten Verfahren gewinnen. Ein Zugang zu Pentafluorsulfanyl-Derivaten der Formel II ist unten beschrieben.

Verbindungen der Formel III lassen sich entsprechend Schema 2 darstellen (siehe auch DE 2211796).

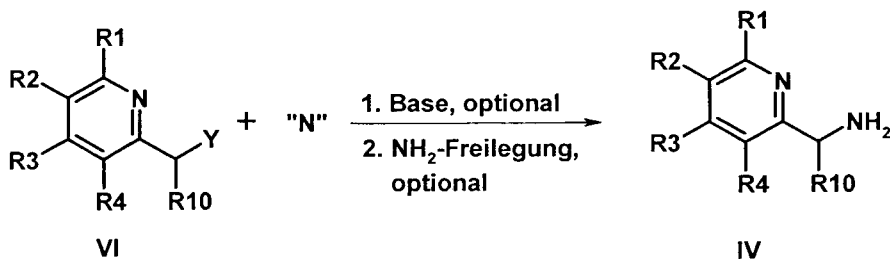
Schema 2:



Dabei werden Verbindungen der Formel IV – ggf. in Form ihrer Salze (HA) – bevorzugt in Gegenwart einer Base mit einer Cyan-Quelle V zu den gewünschten Imidazopyridinen cyclisiert. Als Säuren HA kommen bevorzugt HBr, HCl, Trifluoressigsäure (TFA) und Schwefelsäure in Frage. Z steht für eine gute Fluchtgruppe, bevorzugt Tosylat oder Bromid.

Verbindungen vom Typ der Formel IV sind käuflich oder können entsprechend Schema 3a gewonnen werden.

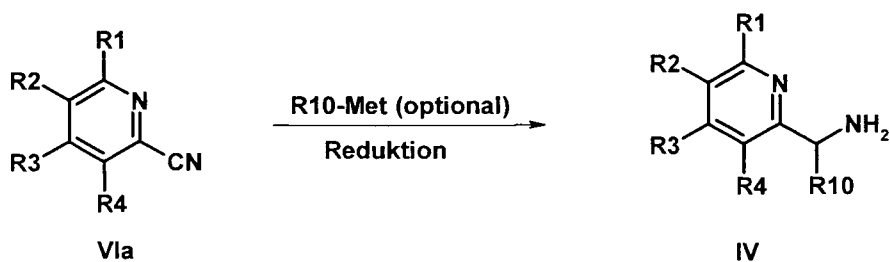
Schema 3a:



Dabei werden Pyridine vom Typ VI in Gegenwart eines Stickstoff-Nucleophils „N“ und ggf. einer Folgereaktion zur Freilegung der –NH₂-Gruppe in die Pyridylmethylamine IV übergeführt. Als Stickstoff-Nukleophile kommen dabei Ammoniak, das direkt ohne weitere Freilegung zu den Verbindungen vom Typ IV führt, Azide, wie Natriumazid, das zur Etablierung der Aminofunktion nachträglich reduziert werden muss, wozu Triphenylphosphin (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2925, 2002) oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin in Gegenwart von Wasserstoff in Frage kommen (J. Med. Chem. 5005, 2002), Phthalimid, das nachträglich zur Freilegung der Aminofunktion mit Hydrazin behandelt werden muss (J. Med. Chem. 1315, 2004), oder Urotropin, das zur Freilegung der Aminofunktion mit Säure, bevorzugt Salzsäure, behandelt werden muss (Synthesis 2145, 2003), in Frage. Die Reste R1 bis R4, R10 und Y sind wie oben definiert, wobei Y hier auch –OH sein kann, das in situ zu einer guten Fluchtgruppe aktiviert wird, die dann nachfolgend von einem der oben erwähnten Stickstoff-Nucleophile substituiert wird (Chem. Pharm. Bul 1493, 1989; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2463, 2004).

Ein weiterer Zugang zu Aminen von Typ IV ist in Schema 3b dargestellt.

Schema 3b:



20

Ausgehend von 2-Cyanopyridinen vom Typ VIa wird die Nitrilfunktion mit Reduktionsmitteln wie Wasserstoff in Gegenwart von Metallkatalysatoren wie

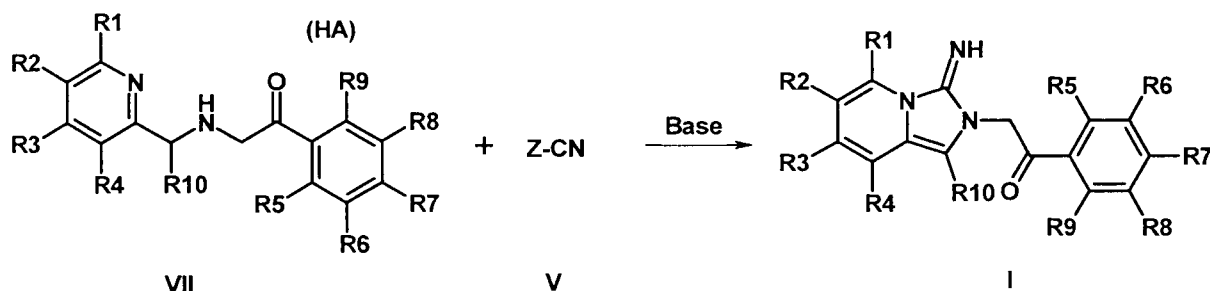
Palladium oder Raney-Nickel zu den Aminen vom Typ IV reduziert. Wird die Nitrilfunktion vor der Reduktion mit metallorganischen Reagenzien wie Grignard- oder Organolithium-Verbindungen umgesetzt, lässt sich auch auf diesem Weg der Substituent R10 einführen. Die dadurch intermediär erhaltenen Imine lassen sich durch Natriumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zu den Aminen IV reduzieren. Die Reste R1 bis R4 und R10 sind wie oben definiert. Met

5 steht für -Li oder -MgBr.

Alternativ lassen sich Verbindungen der Formel (I) wie in Schema 4 dargestellt

10 herstellen.

Schema 4:



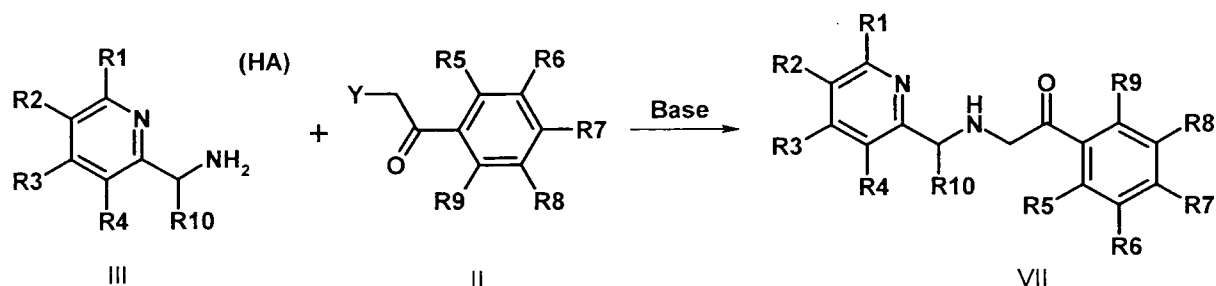
Dabei werden Verbindungen der Formel VII – ggf. in Form ihrer Salze (HA)– in einem

15 Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Essigsäure, Acetonitril, Toluol oder geeigneten Gemischen dieser Lösungsmittel, bevorzugt Toluol, in Gegenwart einer Base, bevorzugt Hünig-Base, mit einer Cyan-Quelle V, bevorzugt Bromcyan zu den gewünschten Imidazopyridinen cyclisiert.

20 Verbindungen der Formel VII werden entsprechend Schema 5 erhalten, indem Amine der Formel III mit Acetophenon-Derivaten vom Typ der Formel II umgesetzt werden. Dies geschieht bevorzugt in Lösungsmitteln wie DMF, Tetrahydrofuran (THF) oder Acetonitril, bevorzugt in THF. Als Basen kommen Hünig-Base,

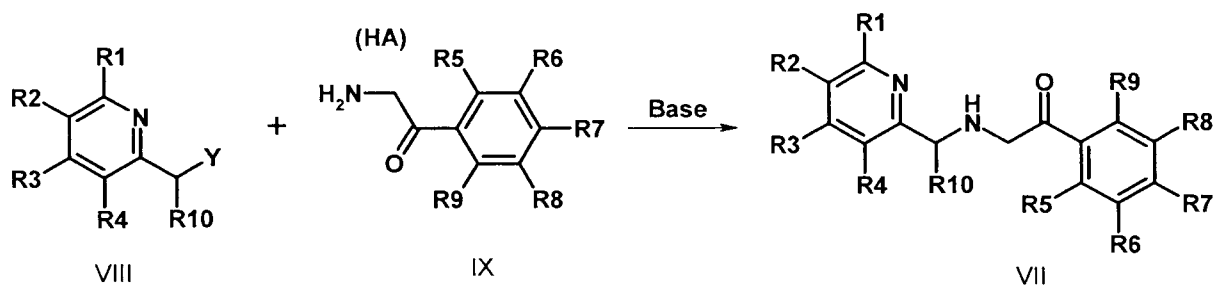
25 Lithiumhexamethyldisilazan oder Kaliumcarbonat in Frage, bevorzugt Lithiumhexamethyldisilazan. Die Reste sind dabei wie oben definiert.

Schema 5:



Alternativ lassen sich Verbindungen der Formel VII nach Schema 6 erhalten, indem
 Amine der Formel IX mit Pyridyl-Derivaten vom Typ der Formel VIII umgesetzt werden.
 Die Umsetzung erfolgt in Lösungsmitteln wie DMF, THF, Acetonitril oder Ethanol,
 5 bevorzugt THF. Als Basen kommen Hünig-Base, Lithiumhexamethyldi-silazan oder
 Kaliumcarbonat in Frage, bevorzugt Lithiumhexamethyldisilazan. Die Reste sind dabei
 wie oben definiert.

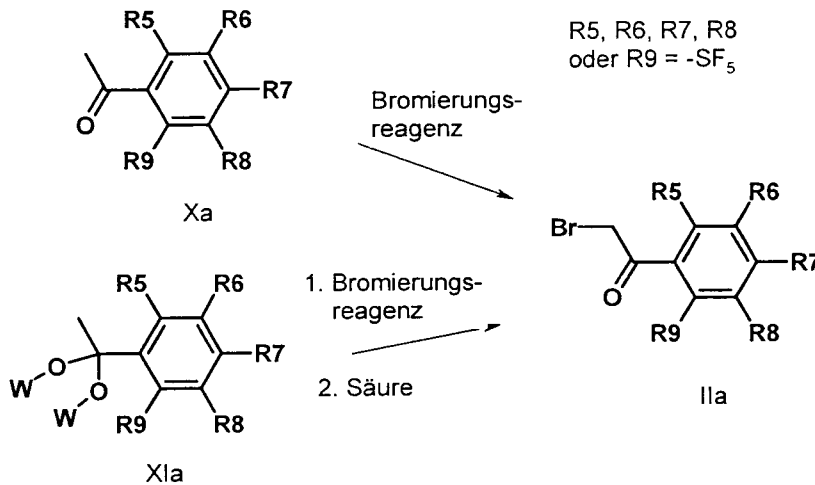
Schema 6:



10

Ist einer der Reste R5, R6, R7, R8 oder R9 ein Pentafluorsulfanyl (-SF₅), so lassen
 sich diese Verbindungen vom Typ der Formel IIa (Y=Br) wie in Schema 7 beschrieben
 darstellen.

Schema 7:



Dabei können die Acetophenon-Derivate der Formel Xa entweder direkt beispielsweise mit Br₂, N-Brom-succinimid (NBS) oder Phenyl-trimethyl-tribromid, bevorzugt in Eissessig, Methanol oder Methanol/THF-Gemischen, zu Verbindungen der Formel IIa

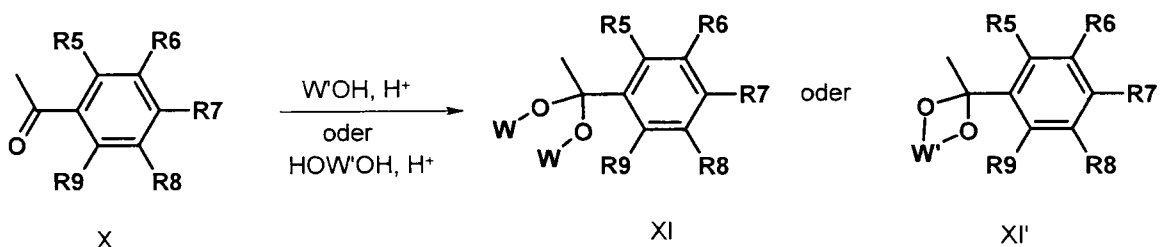
5 bromiert werden oder aber es werden die entsprechenden Ketale der Verbindung der Formel Xla der Acetophenon-Derivate X mit beispielsweise obigen Bromierungsreagenzien, vorzugsweise Phenyl-trimethyl-tribromid, bromiert. Anschließend werden zur Gewinnung der Verbindungen der Formel IIa die Ketale in Gegenwart von Säure, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,

10 Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, bevorzugt Schwefelsäure, gespalten.

Die Ketale der Formel XI, Xla und XI' lassen sich ausgehend von den Ketonen der Formel X durch dem Fachmann bekannte Ketalisierungsreaktionen gewinnen. Bevorzugt wird die Umsetzung zu den Verbindungen der Formel XI in Methanol mit

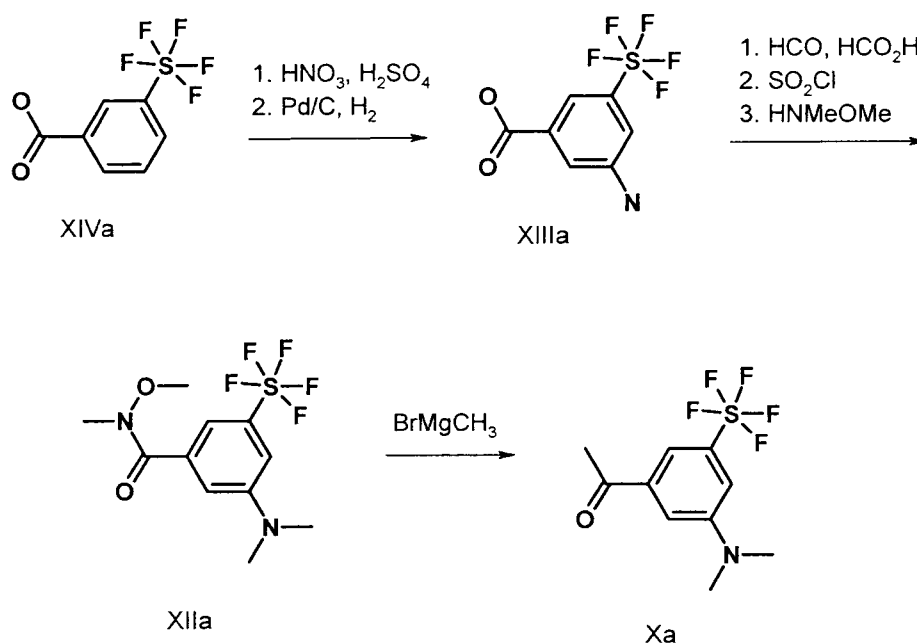
15 Methyl-ortho-formiat in Gegenwart von DL-10-Camphersulfonsäure (Schema 8) durchgeführt.

Schema 8:



- Die Reste R5 bis R9 sind dabei wie oben definiert. Der Rest W entspricht einer -(C1-C4)-Alkylgruppe. Der Rest W' entspricht Ethylen, Propylen oder Butylen oder bildet zusammen mit der Gruppe –O-C-O- einen 1,3- Dioxo-Ring der Ringgröße 5,6 oder 7. Ketale dieses Typs werden durch Umsetzung mit Alkylenglykolen wie
- 5 Ethylenglykol in Gegenwart von Säuren wie Schwefelsäure oder para-Toluolsulfonsäure und/oder wasserentziehenden Mitteln erhalten. Im einfachsten Fall arbeitet man in Toluol in Gegenwart katalytischer Mengen para-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider.
- 10 Komplexer substituierte Verbindungen der Formel Xa mit R5, R6, R7, R8 oder R9 gleich Pentafluorsulfanyl und mit einem weiteren R5, R6, R7, R8 oder R9 ungleich Wasserstoff lassen sich ausgehend von käuflichen Pentafluorsulfanyl-Derivaten gewinnen. Nicht käufliche Derivate können in Analogie zu bekannten
- 15 Herstellungsverfahren gewonnen werden (Tetrahedron 56 (2000) 3399; Organic Letters 4 (17) (2002) 3013; WO 2005/047240). Für das bisher nicht beschriebene 1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon ist ein Syntheseweg in Schema 9 aufgezeigt.

Schema 9:



Ausgehend von käuflicher 3-(Pentafluorsulfanyl)-benzoesäure XIVa wurde mit dem Fachmann bekannten Umsetzungen zunächst nitriert und anschließend mit Palladium auf Kohle in Gegenwart von Wasserstoff zum Amin reduziert. Die erhaltene 3-Amino-5-pentafluorsulfanyl-benzoesäure XIIIa wurde dann unter Eschweiler-Clark-Bedingungen am Aminstickstoff dimethyliert, die Carbonsäure mit Thionylchlorid ins Säurechlorid übergeführt und anschließend mit O,N-Dimethyl-hydroxylamin umgesetzt. Das so gewonnene 3-Dimethylamino-N-methoxy-N-methyl--5-pentafluorsulfanyl-benzamid XIIa wurde mit Methylmagnesiumbromid in die entsprechenden Pentafluorsulfanyl-Derivate der Formel Xa übergeführt.

10

Eine nach den Schemata 1 oder 4 hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete 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 aufgetrennt werden (Verfahren c), oder die nach den Schemata 1 oder 4 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).

20

Saure oder basische Produkte der Verbindung der Formel I können in Form ihrer Salze oder in freier Form vorliegen. Bevorzugt sind pharmakologisch verträgliche Salze, beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallsalze oder Hydrochloride, Sulfate, Hemisulfate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate, alle möglichen Phosphate sowie Salze der Aminosäuren, natürlicher Basen oder Carbonsäuren wie Lactate, Citrate, Tartrate, Acetate, Adipinate, Fumarate, Gluconate, Glutamate, Maleinate oder Pamoate.

Die Herstellung physiologisch verträglicher Salze aus zur Salzbildung befähigten Verbindungen der Formel I, einschließlich deren stereoisomeren Formen, gemäß Verfahrensschritt c) erfolgt in an sich bekannter Weise. Enthalten Verbindungen der Formel I saure Funktionalität, so lassen sich 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 bilden. Basische Gruppen der Verbindungen der Formel I, bilden mit Säuren Säureadditionssalze. 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-, Apfel-, Adipin-, Citronen-, Fumar-, Malein-, Glucon-, Glucuron-, Palmitin- oder Trifluoressigsäure in Frage.

Im Verfahrensschritt d) 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, kann auch eine fraktionierte Kristallisation der mit einer optisch aktiven Base oder Säure als Hilfsstoff gebildeten diastereomeren Salze durchgeführt werden. 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 entsprechender, dem Fachmann bekannter Derivatisierung, auch gaschromatographische Methoden an chiralen Stationärphasen anwendbar. Zur

5 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 löslichen diastereomeren Salze gebildet, die schwerer lösliche Komponente als Feststoff isoliert, das leichter lösliche Diastereomer aus der Mutterlauge abgeschieden

10 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.

15 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

20 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 Molekülteil

25 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

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

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
10 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
15 Verbindungen beispielsweise zur Prophylaxe, Sekundär-Prävention und Therapie all solcher Erkrankungen, die durch eine Hemmung des Protease-aktivierten Rezeptors 1 (PAR1) behandelbar sind. So eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl für eine prophylaktische als auch für eine therapeutische Anwendung am Menschen. Sie eignen sich sowohl für eine akute Behandlung als auch für eine
20 Langzeittherapie. Die Verbindungen der Formel I 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
25 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 die Verbindungen der Formel I eingesetzt
30 werden bei allen Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie bei Dialysepatienten und Patienten mit Verweilkathetern. Verbindungen der

Formel I können eingesetzt werden, um die Thrombosegefahr nach chirurgischen Eingriffen wie bei Knie- und Hüftgelenksoperationen zu reduzieren.

Verbindungen der Formel I eignen für die Behandlung von Patienten mit disseminierter intravaskulärer Koagulation, Sepsis und anderen intravaskulären Ereignissen, die mit einer Entzündung einhergehen. Weiterhin eignen sich Verbindungen der Formel I 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 Gelenkserkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Arthrose. Verbindungen der Formel I eignen sich zur Verlangsamung oder Verhinderung solcher Prozesse.

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

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 von Stents mit Verbindungen der Formel I und anderen Oberflächen, die im Körper mit Blut in Kontakt kommen, ist möglich.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, das dadurch gekennzeichnet ist, 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.

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

protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie 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 Sesamöl, Polyethylenglykol und Lösungsmittel wie etwa steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole wie Glycerin, genannt.

10 Vorzugsweise werden die pharmazeutischen Präparate in Dosierungseinheiten hergestellt und verabreicht, wobei jede Einheit als aktiven Bestandteil eine bestimmte 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 15 Injektionslösungen in Ampullenform bis zu etwa 300 mg, vorzugsweise aber etwa 10 bis 100 mg, betragen.

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 20 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 Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

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

Beispiele

Endprodukte wurden in der Regel durch eine chromatographisch-massenspektroskopische Methode (LCUV/ESI-MS-Kopplung) und $^1\text{H-NMR}$ charakterisiert.

Beschrieben sind die Verbindungen durch Angabe der zugehörigen Retentionszeit im Ionenstrom (LCMS-rt) und des entsprechenden $\text{M}+\text{H}^+$ -Signals im zugehörigen Massenspektrum. Konnte unter den beschriebenen Bedingungen kein $\text{M}+\text{H}^+$ -Massensignal erhalten werden, wurden alternativ die $^1\text{H-NMR}$ -Daten angegeben. Verwendete Abkürzungen sind entweder erläutert oder entsprechen den üblichen Konventionen. Soweit nicht anders angegeben, wurden chromatographische Trennungen an Kieselgel mit Ethylacetat/Heptan- oder DCM/Methanol-Gemischen als Laufmittel durchgeführt.

Das Abdampfen von Lösungsmitteln geschah in der Regel unter vermindertem Druck bei $35\text{ }^\circ\text{C}$ bis $45\text{ }^\circ\text{C}$ am Rotationsverdampfer und wird mit „vom Lösungsmittel befreit“, „eingengt“ oder „Lösungsmittel entfernt“ umschrieben.

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

Säule:	YMC J'shere ODS H80 20x2,1 mm, Waters GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, Deutschland; Packungsmaterial $4\text{ }\mu\text{m}$,
Eluent:	ACN:H ₂ O+0,05% TFA (Fluss 1 ml/min)
Gradient:	4:96 (0 min) → 95:5 (2 min) → 95:5 (2,4 min) → 4:96 (2,45 min)
Ionisierung:	ESI ⁺

Davon abweichend wurden unter folgenden Bedingungen - im Text mit „Methode B“ gekennzeichnet - LCUV/MS-Analysen durchgeführt:

Säule:	YMC J'sphere 33 x 2; Packungsmaterial $4\text{ }\mu\text{m}$
Eluent:	ACN + 0,05% TFA : H ₂ O + 0,05% TFA (Fluss 1 ml/min)
Gradient:	5:95(0 min) → 95:5(2,5 min) → 95:5(3,0 min)
Ionisierung:	ESI ⁺

30

Präparative HPLC mit Reversed-Phase-(RP)-Kieselgel wurde mit den folgenden Methoden durchgeführt:

Methode A, Standard-Methode wenn im Text keine andere erwähnt ist

Säule: Merck (Darmstadt, Deutschland) Purosphere® RP18 25x250 mm,
10 µm

Lösungsmittel: ACN:H₂O+0,05%TFA (Fluss 25 ml/min)

5 Gradient: 10:90 (0 min) → 90:10 (40 min)

Methode B

Säule: Merck Purosphere® RP18 25x250 mm, 10 µm

Lösungsmittel: ACN:H₂O+0,05%TFA (Fluss 25 ml/min)

Gradient: 0:100 (0 min) → 0:100 (5 min) → 20:80 (20 min)

10

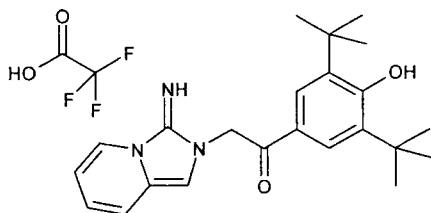
Die Umsetzungen fanden in Standard-Reaktionsapparaturen wie Ein- oder Mehrhalskolben statt, die wenn nicht anders beschrieben, dem Bedarf angemessen 5 ml bis 2000 ml Volumen fassten und je nach Anforderung mit Septum, Stopfen, Kühler, Rührer oder anderen Ausrüstungsgegenständen bestückt waren. Wenn nicht anders
15 erwähnt, fanden alle Reaktionen unter Argon als Schutzgas statt und wurden mit Magnetrührern gerührt.

Verwendete Abkürzungen:

	abs.	absolut
20	ACN	Acetonitril
	Boc	Butoxycarbonyl
	DCM	Dichlormethan
	DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
	DMF	Dimethylformamid
25	DMSO	Dimethylsulfoxid
	LCMS-Rt	Retentionszeit der Verbindung im Ionenstrom
	LCUV/MS	Flüssigkeitschromatographie Ultraviolett-/Massenspektroskopie
	MeOH	Methanol
	RT	Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C)
30	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1

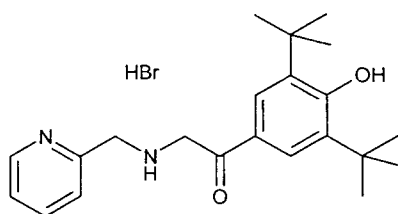
1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon



als Trifluoressigsäuresalz

1a) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethanon-

5 Hydrobromid



2-(Aminomethyl)pyridin (100 mg) wurde in absolutem THF (12 ml) vorgelegt und bei RT unter Rühren und Argon mit Lithiumhexamethyldisilazan-Lösung (1,01 ml, 1 M in THF) versetzt. Nach 30 min wurde 2-Brom-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (0,5 eq., 151 mg, gelöst in 1,5 ml absolutem THF) zugetropft. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde die Restmenge Bromid (151 mg) zugegeben und nach 2 Stunden der gebildete Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Die erhaltenen 98 mg der Titelverbindung sind mit geringen Mengen THF verunreinigt, die für die weitere Umsetzung aber nicht stören.

15 LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 355,1

1b) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethanon-

20 Hydrobromid (95 mg) wurde in Wasser gelöst. Nach Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde mit Essigester extrahiert (drei Mal). Die vereinigten Essigester-Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 67 mg der freien Base erhalten.

Diese wurde mit Toluol (5 ml) aufgenommen und unter Rühren mit Bromcyan (22 mg, gelöst in 1,5 ml Toluol) versetzt. Nach 1,5 h wurde das Lösungsmittel eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden

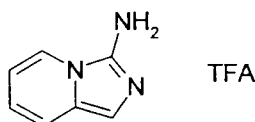
5 40 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 380,1

Alternativ lässt sich 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz wie folgt herstellen:

10

1c) Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin als Trifluoressigsäuresalz



2-Aminomethylpyridin (1 g) wurde in abs. Toluol (5 ml) gelöst und unter Rühren mit Bromcyan (1 g), gelöst in abs. Toluol (5 ml), versetzt. Nach 4 h Rühren bei RT wurde

15 über das Wochenende stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel vom entstandenen Niederschlag dekantiert und der Rückstand mit Acetonitril gewaschen. Ungefähr 300 mg von 1,7 g des Niederschlags wurden anschließend mittels präparativer HPLC (Methode B) gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden

20 74 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 0,34 min [M+H⁺]: 134,1

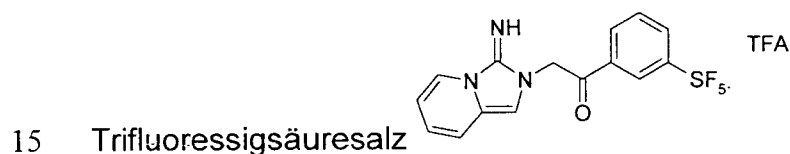
1d) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

Bei RT und unter Rühren wurde Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin-Trifluoressigsäure-salz (10 mg) in abs. DMF (1,5 ml) gelöst und mit Hünig-Base (7 µl) versetzt. Dann wurde 2-Brom-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (14 mg, gelöst in 0,5 ml DMF) zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen und dann mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Reste von DMF wurde im Hochvakuum beseitigt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 9 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

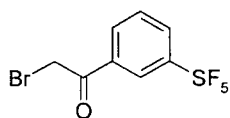
LCMS-Rt: 1,33 min [M+H⁺]: 380,2

Beispiel 2

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon als



2a) 2-Brom-1-(3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon



3-Pentafluorsulfanyl-acetophenon (400 mg) wurde in Eisessig (10 ml) vorgelegt und Brom (91 µl, gelöst in 1 ml Eisessig) langsam zugetropft. Nach 4 Stunden Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen und dann vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde zwei Mal mit Toluol aufgenommen und zur Trockne gebracht. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 252 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

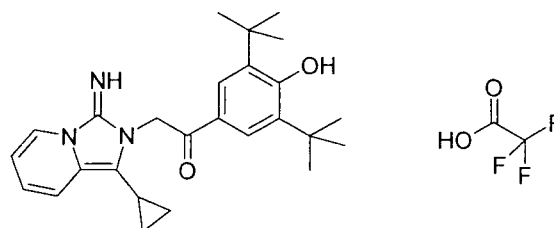
25 LCMS-Rt: 1,69 min [M+H⁺]: 324,9

2b) 2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin als Trifluoressigsäuresalz (20 mg, Beispiel 1c) wurde entsprechend Beispiel 1d) mit 2-Brom-1-(3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon (26 mg) in Gegenwart von Hünig-Base umgesetzt. Statt DMF wurde
 5 THF als Lösungsmittel verwendet. Es wurden 25 mg der gewünschten Verbindung isoliert.

LCMS-Rt: 1,13 min [M+H⁺]: 378,0

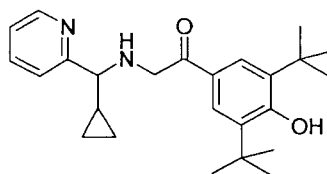
Beispiel 3

10 2-(1-Cyclopropyl-3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-



phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

3a) 2-[(Cyclopropyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon



15 C-Cyclopropyl-C-pyridin-2-yl-methylamin (200 mg) wurde in abs. THF (15 ml) unter Rühren fast vollständig gelöst. Nach Zugabe von Lithiumhexamethyldisilazan-Lösung (1,8 ml, 1 M in THF) wurde 30 min später 2-Brom-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (296 mg, gelöst in 3 ml abs. THF) zugetropft. Nach 2 h
 20 Rühren wurde Wasser zugegeben und die wässrige Phase drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit, mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung basisch
 25 gestellt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 13 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,33 min [M+H⁺]: 395,1

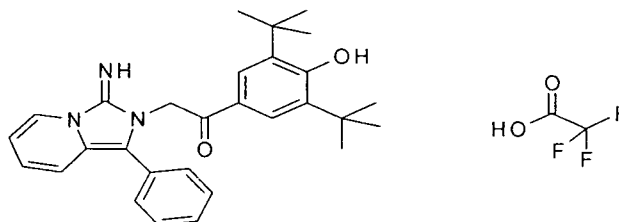
3b) 2-(1-Cyclopropyl-3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz 2-[(Cyclopropyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (13 mg) wurden wie in

5 Beispiel 1b) beschrieben mit Bromcyan (4 mg) in Toluol cyclisiert. Es wurden 4 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,42 min [M+H⁺]: 420,2

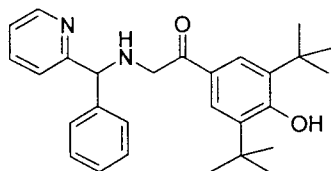
Beispiel 4

10 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-



ethanon als Trifluoressigsäuresalz

4a) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-[(phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-ethanon als Trifluoressigsäuresalz



15 Phenyl-(2-pyridyl)-methylamin-Hydrochlorid (150 mg) wurde in wenig Wasser gelöst, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gemacht und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 113 mg der freien Base erhalten. Davon wurden 55 mg in THF (4 ml) gelöst und unter Rühren 2-Brom-1-(3,5-

20 di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (96 mg, gelöst in 2 ml THF) zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen und dann der gebildete Niederschlag abfiltriert. Die Mutterlauge wurde eingengt und mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 12 mg der

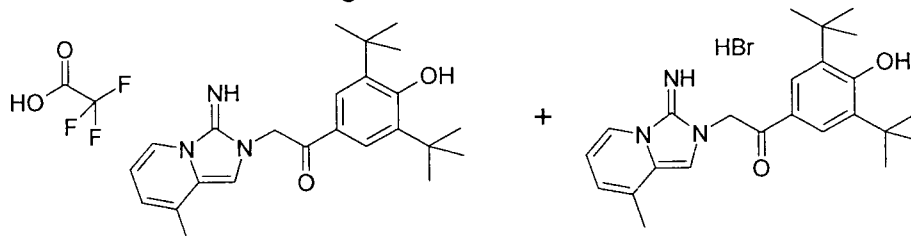
25 gewünschten Verbindung isoliert. LCMS-Rt: 1,40 min [M+H⁺]: 431,3

4b) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-[(phenyl-pyridin-2-yl-methyl)-amino]-ethanon-Trifluoressigsäuresalz (12 mg) wurde in Toluol analog Beispiel 1b) umgesetzt. Es wurden 3 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

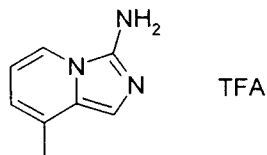
LCMS-Rt: 1,50 min [M+H⁺]: 456,2

Beispiel 5

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz oder Hydrobromid



5a) 8-Methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin als Trifluoressigsäuresalz



2-Aminomethyl-3-methyl-pyridin (500 mg) wurde in abs. Toluol (15 ml) gelöst und unter Rühren Bromcyan (455 mg, gelöst in 5 ml Toluol) zugetropft. Nach einer Stunde wurde der Niederschlag abgesaugt und die Mutterlauge verworfen. Der Niederschlag und der klebrige Kolbenrückstand wurden mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 191 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz isoliert. LCMS-Rt: 0,68 min [M+H⁺]: 148,1

5b) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Hydrobromid oder

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

8-Methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin (30 mg als Trifluoressigsäuresalz) wurde in abs. THF (5 ml) gelöst, mit Hünig-Base (19 µl) versetzt und langsam 2-Brom-1-(3,5-di-

tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (38 mg, gelöst in 1,5 ml abs. THF) zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen und dann zur Vervollständigung der Reaktion auf 60°C erwärmt und noch einmal etwas Bromid (4 mg) zugegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Es wurden 8,5 mg der Titelverbindung als Hydrobromid erhalten.

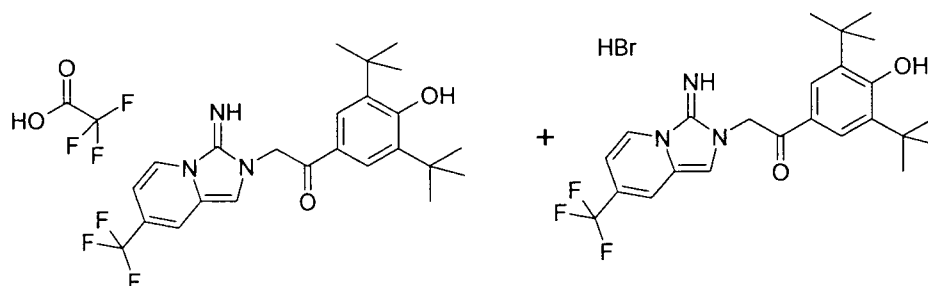
LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 394,2

Zur Gewinnung des Trifluoressigsäuresalz wurde die Mutterlauge eingeeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 23 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten.

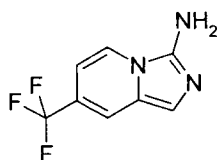
LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 394,2

Beispiel 6a und 6b

- 15 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-7-trifluormethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz (6a) oder Hydrobromid (6b)



6a) 7-Trifluormethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin



- 20 C-(4-Trifluormethyl-pyridin-2-yl)methylamin-hydrochlorid (600 mg) wurden in Wasser gelöst, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dann drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 300 mg der freien Base erhalten. Diese wurde in abs. Toluol (15 ml) gelöst und Bromcyan (191 mg, gelöst in 5 ml Toluol) langsam zugetropft. Nach 24 Stunden wurde der gebildete Niederschlag
- 25

abgesaugt, getrocknet und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 168 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. LCMS-Rt: 0,76 min [M+H⁺]: 202,1

5

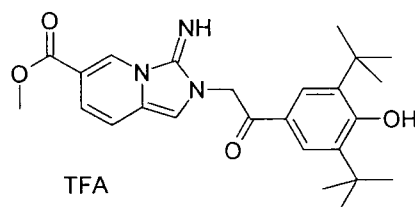
6b) 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-7-trifluoromethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz und Hydrobromid Entsprechend Beispiel 5b) wurde 7-Trifluormethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin (25 mg) umgesetzt. Es wurden 11,6 mg des Hydrobromids und nach Chromatographie 9

10 mg des Trifluoressigsäure-Derivats erhalten.

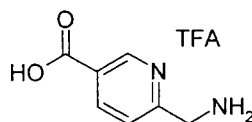
TFA-Salz: LCMS-Rt: 1,38 min [M+H⁺]: 448,2HBr-Salz: LCMS-Rt: 1,38 min [M+H⁺]: 448,2

Beispiel 7

15 2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridine-6-carbonsäuremethylester als Trifluoressigsäuresalz



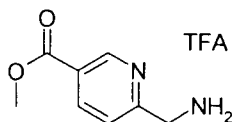
7a) 6-Aminomethyl-nicotinsäure-Trifluoracetat



20 6-Cyano-nicotinsäure als Trifluoracetat (1 g) wurde in Methanol (300 ml) gelöst, mit Raney-Nickel (0,224 g) versetzt und in einem Schüttelautoklaven bei 80 °C 20 h unter 10 bar Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend wurde das Gemisch filtriert, der Rückstand mit einem Wasser/Methanol-Gemisch gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mit ACN/Wasser aufgenommen und

25 gefriergetrocknet. Es wurden 500 mg Produkt erhalten, die ausreichend sauber für den Einsatz in der nächsten Stufe waren. LCMS-Rt: 0,14 min [M+H⁺]: 153,1

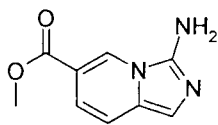
7b) 6-Aminomethyl-nicotinsäuremethylester als Trifluoressigsäuresalz



6-Aminomethyl-nicotinsäure-Trifluoressigsäure (500 mg) wurde in Methanol (45 ml) gelöst. Nach Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure (10 Tropfen) wurde die Lösung 24 h rückflusiert. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom ACN befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 395 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. LCMS-Rt: 0,27 min [M+H⁺]: 167,1

10 .

7c) 3-Amino-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester



6-Aminomethyl-nicotinsäuremethylester-Trifluoressigsäure (390 mg) wurde in Toluol (35 ml) gelöst und mit Hünig-Base (230 µl) versetzt. Dann wurde Bromcyan (0,35 ml einer 5 M Lösung in Acetonitril) langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Der Rückstand wurde dann mit wenig Wasser aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 110 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

25

LCMS-Rt: 0,67 min [M+H⁺]: 192,1

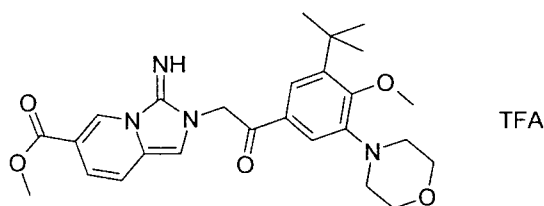
7d) 2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester als Trifluoressigsäuresalz

3-Amino-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester (26 mg) wurde in abs. DMF (2,5 ml) gelöst und 2-Brom-1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethanon (45 mg, in 1,5 ml abs. DMF gelöst) langsam zugetropft. Nach 5 Stunden Rühren wurde das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen und dann zur Vervollständigung der
5 Reaktion weiteres Bromid (10 mg, in 0,5 ml abs. DMF gelöst) zugegeben. Nach weiteren 2 h Rühren wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 50 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten.

10 LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 438,3

Beispiel 8

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester als Trifluoressigsäuresalz

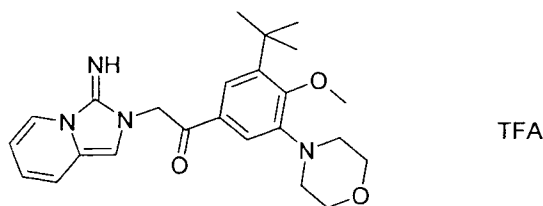


3-Amino-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester (20 mg) wurde in abs. DMF (1 ml) gelöst und 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (45 mg, in 1 ml abs. DMF gelöst; hergestellt nach WO 2004/ 078721) langsam zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde noch eine Stunde auf 40 °C erwärmt. Das
20 Reaktionsgemisch wurde über das Wochenende stehen gelassen und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 40 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten.

25 LCMS-Rt: 1,27 min [M+H⁺]: 481,2

Beispiel 9

1-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

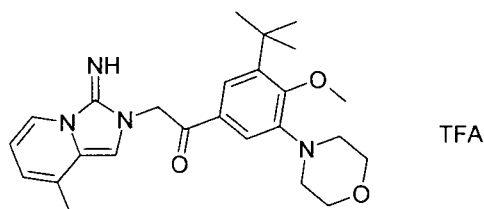


Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin als Trifluoressigsäuresalz (16 mg, Beispiel 1c) wurde in abs. DMF (1 ml) gelöst, mit Hünig-Base (31 μ l) versetzt und 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (45 mg, in 1 ml abs. DMF gelöst;

- 5 hergestellt nach WO 2004/ 078721) langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 12 mg der gewünschten Verbindung als
- 10 Trifluoressigsäuresalz erhalten. LCMS-Rt: 1,28 min $[M+H^+]$: 423,3

Beispiel 10

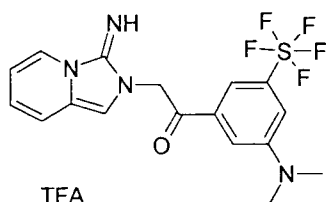
1-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-imino-8-methylimidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz



- 15 8-Methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin als Trifluoressigsäuresalz (30 mg, Beispiel 5a) wurde in abs. DMF (2 ml) gelöst, mit Hünig-Base (19 μ l) vesetzt und 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (43 mg, in 1 ml abs. DMF gelöst; hergestellt nach WO 2004/ 078721) langsam zugetropft. Nach 4,5 h wurde zur
- 20 Vervollständigung der Reaktion weiteres Bromid (4 mg in 0,1 ml DMF) zugegeben. Nach weiteren 3 h Rühren wurde über Nacht stehen gelassen und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 26 mg der gewünschten Verbindung als
- 25 Trifluoressigsäuresalz erhalten.
LCMS-Rt: 1,33 min $[M+H^+]$: 437,1

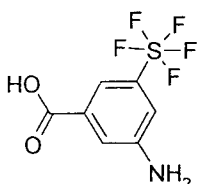
Beispiel 11

1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz



5

11a) 3-Amino-5-pentafluorsulfanyl-benzoesäure

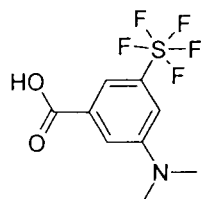


3-Pentafluorsulfanyl-benzoesäure (3,0 g) wurde in rauchender Salpetersäure (20 ml) gelöst und bei RT unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Dann wurde konzentrierte Schwefelsäure (1,5 ml) zugegeben und bei 75 °C gerührt. Nach 6 h Rühren bei 75°C wurde über Nacht stehen gelassen, dann weitere Schwefelsäure (1,5 ml) zugegeben und 8 h auf 75°C erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde auf Eiswasser gegeben und 2 h gerührt. Die einsetzende Kristallisation wurde über Nacht im Kühlschrank vervollständigt. Dann wurde der Niederschlag abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2,7 g 3-Pentafluorsulfanyl-5-nitro-benzoesäure erhalten. Weitere 530 mg konnten aus der Mutterlauge nach dreimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid, Trocknen der vereinigten Methylenchlorid-Phasen über Magnesiumsulfat und Einengen des Lösungsmittels erhalten werden. Anschließend wurden die 2,7 g in Methanol (70 ml) gelöst, Raney- Nickel (etwa 500 mg) zugegeben und unter Wasserstoffatmosphäre (Wasserstoffballon) hydriert. Nach 2 h wurde der Katalysator abfiltriert und der Filtrerrückstand gut mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Es wurden 2,3 g Rohprodukt erhalten, das direkt in der nächsten Stufe umgesetzt wurde.

LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 264,0

25

11b) 3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-benzoesäure

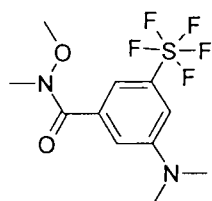


In zwei Mikrowellengefäßen wurden jeweils 3-Amino-5-pentafluorsulfanylbenzoesäure (800 mg), Ameisensäure (12 ml) und 37 %ige Formalin-Lösung (8 ml) gegeben. Beide Gefäße wurden dann 30 min auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurden die Lösungen
 5 vereinigt und auf Eiswasser gegeben. Nach dreimaliger Extraktion mit Essigester wurden die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 1,76 g der Titelverbindung erhalten, die direkt in der nächsten Stufe umgesetzt wurden.

LCMS-Rt: 1,48 min [M+H⁺]: 292,0

10

11c) 3-Dimethylamino-N-methoxy-N-methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzamid



3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanylbenzoesäure (1,0 g) wurde in Methylenchlorid (60 ml) gelöst. Unter Rühren wurde Thionylchlorid (5 ml) zugegeben und 2 h bei RT
 15 gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschließend 3 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid (50 ml) gelöst, mit N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid versetzt und Hünig-Base (1 ml) zugegeben. Nach einer Stunde Rühren wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Essigester aufgenommen und 5 Mal mit
 20 Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 980 mg der Titelverbindung erhalten, die direkt in der nächsten Stufe umgesetzt wurden.

LCMS-Rt: 1,53 min [M+H⁺]: 335,0

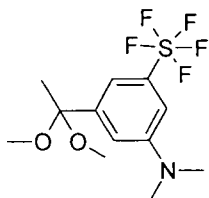
11d) 1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon



3-Dimethylamino-N-methoxy-N-methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzamid (980 mg) wurde in abs. THF (50 ml) gelöst und bei 0 °C unter Rühren Methylmagnesium-bromid-Lösung (2,1 ml; 3 M Lösung in Diethylether) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde mehr Methylmagnesiumbromid-Lösung (0,3 ml) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Nach Lagerung über Nacht im Kühlschrank wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit 1 N Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von Wasser und Essigester wurde noch zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 100/0 auf 50/50 in 30 min) gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 650 mg der Titelverbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,69 min [M+H⁺]: 290,0

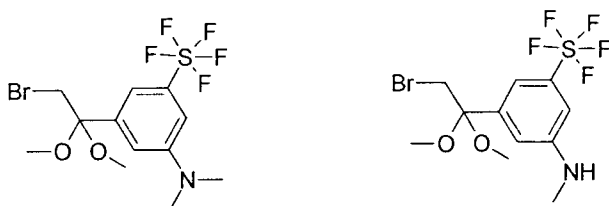
11e) [3-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-dimethyl-amin



1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon (650 mg) wurde in Methanol (50 ml) gelöst und unter Rühren mit Trimethylorthoformiat (715 mg) und DL-10-Camphersulfonsäure (10 mg) versetzt. Nach 3 h Rühren wurden mehr Orthoformiat (200 mg) zugegeben, 2 h gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 730 mg Rohprodukt erhalten, die direkt in der nächsten Stufe umgesetzt wurden.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,01 (1 H); 6,79 (1 H); 6,93 (1H); 3,10 (6 H); 2,98 (6 H); 1,47 (3 H)

11f) [3-(2-Brom-1,1-dimethoxy-ethyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-dimethyl-amin und [3-(2-Brom-1,1-dimethoxy-ethyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-methyl-amin



5 [3-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-dimethyl-amin (730 mg) wurde in einem Gemisch aus Methanol (15 ml) und THF (15 ml) gelöst. Unter Rühren wurde Phenyl-trimethyl-tribromid (818 mg) dazugegeben. Nach 3 h wurde zur Vervollständigung der Reaktion mehr Phenyl-trimethyl-tribromid (205 mg) zugegeben und 2 h bei 60°C gerührt. Nach Stehen über Nacht wurden Natriumthiosulfat-Lösung,

10 Wasser und Essigester zugegeben. Die wässrige Phase wurde noch drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Essigester 100/0 auf 50/50 in 30 min) gereinigt. Die produkt-

15 haltenden Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Es wurden 490 mg der Dimethylamino- und 144 mg der Monomethylamino-Verbindung erhalten.

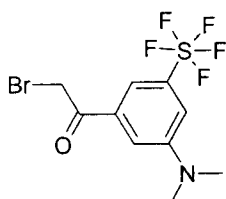
Dimethylamin-Derivat:

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,14 (1 H); 7,00 (1 H); 6,95 (1H); 3,85 (2 H); 3,14 (6 H); 2,99 (6 H)

Monomethylamin-Derivat:

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,02 (1 H); 6,91 (1 H); 6,84 (1H); 6,34 (1H); 3,80 (2 H); 3,14 (6 H); 2,71 (3 H)

25 11g) 2-Brom-1-(3-dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon



[3-(2-Brom-1,1-dimethoxy-ethyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-dimethyl-amin (230 mg) wurde in Wasser (2,3 ml) suspendiert und dann unter Kühlung konzentrierte Schwefelsäure (2,3 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei RT wurde mit Wasser verdünnt (20 ml) und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen

5 Phasen wurden zwei Mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Acetonitril/Wasser gelöst, eingefroren und über Nacht gefriergetrocknet. Es wurden 170 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,80 min [M+H⁺]: 367,9; 369,9

10

11h) 1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin als Trifluoressigsäuresalz (20 mg, Beispiel 1c) wurde in abs. THF (5 ml) gelöst und 2-Brom-1-(3-dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon (29 mg) und Hünig-Base (14 µl) zugegeben. Nach 6 h Rühren bei RT und Stehen lassen über Nacht wurde Wasser zugesetzt und drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit

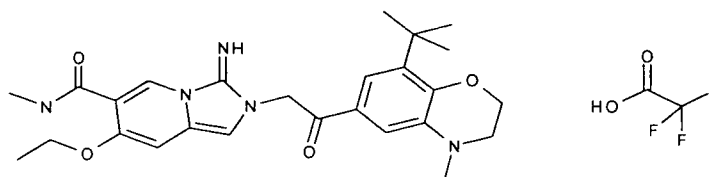
15

20 und gefriergetrocknet. Es wurden 18 mg der gewünschten Verbindung als Trifluoressigsäuresalz erhalten. LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 421,0

Beispiel 12

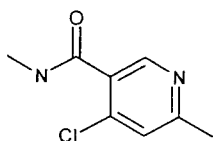
2-[2-(8-tert-Butyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als

25



Trifluoressigsäuresalz

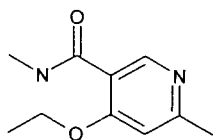
12a) 4-Chlor-6,N-dimethyl-nicotinamid



4-Hydroxy-6-methylnicotinsäure (5 g) wurde in abs. DCM (30 ml) gelöst und mit 10 Tropfen DMF versetzt. In dieses Gemisch wurde vorsichtig Oxalylchlorid (15 ml) getropft. Nach vier Stunden Rühren und Stehen lassen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen und zur weiteren Trocknung ans Hochvakuum gehängt. Das erhaltene 4-Chlor-6-methyl-nicotinoyl-chlorid (8 g) wurde in abs. DCM (160 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde eine 40 %-ige methanolische Methylamin-Lösung (66 ml) innerhalb von 15 min. zugetropft. Nach Entfernen der Kühlung wurde noch 2 h bei RT nachgerührt. Nach Zugabe von Wasser (150 ml) wurde mit DCM extrahiert (drei Mal). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 4,4 g der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 0,34 min [M+H⁺]: 185,1

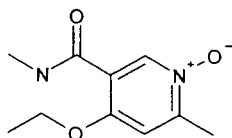
12b) 4-Ethoxy-6,N-dimethyl-nicotinamid



4-Chlor-6,N-dimethyl-nicotinamid (2,4 g) wurde unter Rühren in abs. Ethanol (40 ml) gelöst und mit Natriumethylat (1,8 g) versetzt. Nach 4 h Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser wurde 3 Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 2,2 g der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 0,32 min [M+H⁺]: 195,1

12c) 4-Ethoxy-6,N-dimethyl-1-oxy-nicotinamid

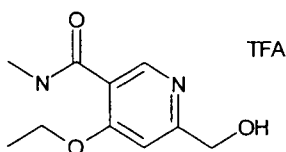


4-Ethoxy-6,N-dimethyl-nicotinamid (2,2 g) wurde in Chloroform (160 ml) gelöst, und unter Eiskühlung und Rühren portionsweise mit meta-Chlorperbenzoesäure (2,7 g) versetzt. Nach Entfernen des Eisbads wurde 4 h nachgerührt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe 5-%iger Natriumcarbonat-Lösung wurde drei Mal mit

5 Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, so dass 979 mg Rohprodukt erhalten wurden. Dieses wurde über Kieselgel chromatographiert (DCM/MeOH-Gradient). Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne gebracht. Es wurden 717 mg der gesuchten Verbindung erhalten.

10 Die wässrige Phase wurde über Nacht gefriergetrocknet und der Rückstand mit DCM verrührt. Nach Filtration wurde zur Trockne gebracht. Der Rückstand entsprach weiteren 720 mg des gewünschten Produkts. LCMS-Rt: 0,52 min [M+H⁺]: 211,1

12d) 4-Ethoxy-6-hydroxymethyl-N-methyl-nicotinamid als Trifluoressigsäuresalz

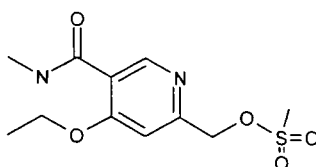


4-Ethoxy-6,N-dimethyl-1-oxy-nicotinamid (720 mg) wurde in abs. DCM (45 ml) unter Rühren gelöst und mit Trifluoressigsäureanhydrid (4,8 ml) versetzt. Nach Rühren bei RT wurde über Nacht stehen gelassen und anschließend 75 % des Lösungsmittels abgezogen. Der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und

20 mit Kaliumcarbonat auf pH 9 gestellt. Nach Extrahieren mit DCM (drei Mal) wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittel präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 696 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 0,25 min [M+H⁺]: 211,1

25

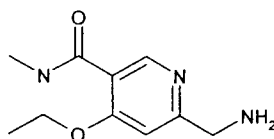
12e) Methansulfonsäure-4-ethoxy-5-methylcarbamoyl-pyridin-2-ylmethyl-ester



4-Ethoxy-6-hydroxymethyl-N-methyl-nicotinamid (696 mg als Trifluoressigsäuresalz) wurde in wenig DCM aufgenommen, mit gesättigter Kochsalzlösung versetzt und mit festem Kaliumcarbonat auf pH 9 gestellt. Nach Extraktion mit DCM (drei Mal) wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und

5 eingengt. Es wurden 445 mg der TFA-freien Verbindung erhalten. Diese wurden in absoluten CM (30 ml) gelöst und nacheinander mit Methansulfonsäureanhydrid (1,3 g in 5 ml abs. DCM gelöst) und Triethylamin (1,44 ml) versetzt. Nach 2 h wurden Wasser und gesättigte Kochsalzlösung zugegeben. Nach Extraktion mit DCM (3 Mal) wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und
 10 eingengt. Zur weitestgehenden Entfernung des Triethylamins wurde der Rückstand in Gegenwart von 10-%iger Zitronensäure erneut extrahiert. Es wurden 485 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 0,72 min [M+H⁺]: 289,0

12f) 6-Aminomethyl-4-ethoxy-N-methyl-nicotinamid

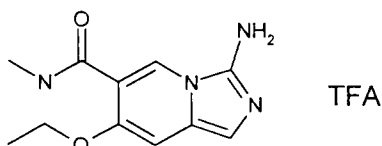


15 Bei RT und unter Rühren wurde innerhalb von 10 min Methansulfonsäure-4-ethoxy-5-methylcarbamoyl-pyridin-2-ylmethyl-ester (436 mg), in abs. MeOH (7 ml) gelöst, zu einer methanolischen Ammoniaklösung (7,1 ml; 7N) in einem Mikrowellengefäß getropft. Nach Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die

20 produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Das Produkt wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt. Nach Extraktion mit Methylenchlorid würden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 71 mg der Titelverbindung erhalten.

25 LCMS-Rt: 0,27 min [M+H⁺]: 210,1

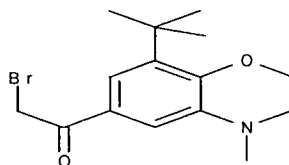
12g) 3-Amino-7-ethoxy-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz



6-Aminomethyl-4-ethoxy-N-methyl-nicotinamid (68 mg) wurde in abs. Toluol (10 ml) gelöst vorgelegt. Bei RT unter Rühren und Argonatmosphäre wurde dann tropfenweise mit Bromcyan (48 mg), gelöst in abs. Toluol (1 ml), versetzt. Nach vier h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt, der
 5 Rückstand mit Methylenchlorid verrührt und das Unlösliche abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne gebracht und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt. Der Filtrerrückstand wurde erneut mit Methylenchlorid extrahiert und der nach Filtration erhaltene Rückstand ebenfalls mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und das Acetonitril unter
 10 verminderten Druck abgezogen. Nach Gefriertrocknung wurden 15 mg der Titelverbindung neben 21 mg Ausgangsmaterial erhalten.

LCMS-Rt: 0,69 min [M+H⁺]: 235,0

12h) 2-Brom-1-(8-tert-butyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-ethanon



15 1-(8-tert-Butyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-ethanon (250 mg, gekauft von Chembiotek, Indien) wurde in einer Mischung aus Essigsäure (4 ml) und Toluol (8 ml) auf 50 °C bis 55°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde vorsichtig Brom (200 mg in Essigsäure gelöst) zugetropft. Nach 2,5 h wurde die Heizung entfernt, bei RT mit Eiswasser versetzt und drei Mal mit Toluol extrahiert. Die
 20 vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel gereinigt, so dass 65 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden, neben weiteren 43 mg Produkt, die leicht verunreinigt waren und 37 mg Edukt.

LCMS-Rt: 1,81 min [M+H⁺]: 326,0; 328,0

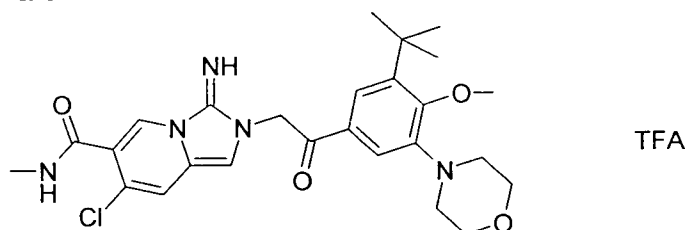
25 12i) 2-[2-(8-tert-Butyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz

3-Amino-7-ethoxy-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz (12 mg) wurde in abs. DMF (3 ml) unter Rühren und Argon mit Hünig-Base
 30 (6,3 µl) versetzt. Anschließend wurde 2-Brom-1-(8-tert-butyl-4-methyl-

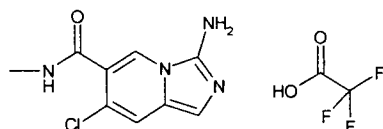
3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-ethanon (12,5 mg) gelöst in abs. DMF (0,5 ml) zu der Lösung getropft. Nach 2,5 h Rühren bei RT wurde 30 min auf 40 °C erwärmt und anschließend über Nacht stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und das Acetonitril unter vermindertem Druck abgezogen. Nach Gefriertrocknung wurden 10 mg der Titelverbindung erhalten. LCMS-Rt: 1,24 min [M+H⁺]: 480,2

Beispiel 13

10 2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-chlor-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz



13a) 3-Amino-7-chlor-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylamid als Trifluoressigsäuresalz

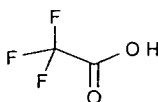
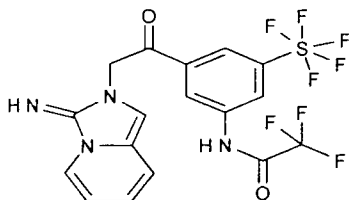


15 3-Amino-7-chlor-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylamid wurde analog zu Beispiel 12 a-g) synthetisiert, wobei der Schritt 12b) ausgelassen wurde. Es wurden 9 mg der Titelverbindung erhalten. LCMS-Rt: 0,32 min [M+H⁺]: 225,0

20 13b) 2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-chlor-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz Analog wie in Beispiel 12 beschrieben, wurde 3-Amino-7-chlor-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylamid (9 mg als TFA-Salz) mit 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (10 mg, hergestellt nach WO
25 2004/078721) in Gegenwart von Hünig-Base gekoppelt. Es wurden 4 mg der Titelverbindung erhalten. LCMS-Rt: 1,24 min [M+H⁺]: 514,2

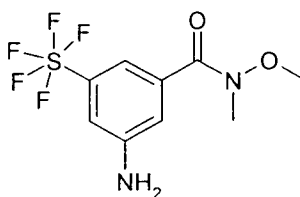
Beispiel 14

2,2,2-Trifluor-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-acetyl]-5-pentafluorsulfanyl-phenyl}-acetamid als Trifluoressigsäuresalz



14a) 3-Amino-N-methoxy-N-methyl-5-

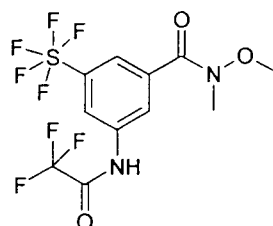
5 pentafluorsulfanyl-benzamid



3-Amino-5-pentafluorsulfanyl-benzoesäure (200 mg, Beispiel 11a) wurde in Methylenechlorid (12 ml) gelöst. Unter Rühren wurden nacheinander zugegeben: N,O-Dimethylhydroxylamin x HCl (148 mg), 1-Propanphosphorsäureanhydrid (242 mg) und Triethylamin (292 µl). Die klare Lösung wurde 4 h bei RT gerührt und übers Wochenende stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und zwei Mal mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung extrahiert. Nachdem anschließend die Essigester-Phase zwei Mal mit Natriumcarbonat-Lösung extrahiert worden war, wurden sie über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und mit Essigester drei Mal extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 77 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,30 min [M+H⁺]: 307,0

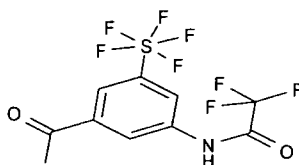
14b) N-Methoxy-N-methyl-5-pentafluorsulfanyl-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-benzamid



3-Amino-N-methoxy-N-methyl-5-pentafluorsulfanyl-benzamid (77 mg) wurde in Methylenchlorid (3 ml) gelöst und unter Rühren Triethylamin (42 μ l) gefolgt von Trifluoressigsäureanhydrid (45 μ l) unter Feuchtigkeitsausschluss zugesetzt. Nach 3 h
 5 Rühren bei RT und Stehen über Nacht wurden Wasser und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die Methylenchlorid-Phase noch drei Mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Produkt (86 mg) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. LCMS-Rt: 1,53 min $[M+H^+]$: 403,0

10

14c) N-(3-Acetyl-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid

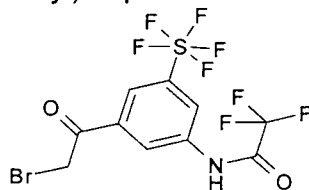


N-Methoxy-N-methyl-5-pentafluorsulfanyl-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-benzamid (20 mg) wurde in absolutem THF (2 ml) gelöst und bei RT mit Lithiumhexmethyldi-silazan-Lösung (45 μ l, 1 M in THF) 30 min gerührt. Bei 0°C wurde dann unter Rühren
 15 Methylmagnesiumbromid-Lösung (17 μ l, 3 M in Diethylether) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei RT wurde unter Kühlung 1N Salzsäure zugetropft, gefolgt von Wasser und Essigester. Die organische Phase wurde abgetrennt und die Wasserphase noch zwei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-phasen wurden über
 20 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 17 mg Rohprodukt erhalten. Nachdem weiteres N-Methoxy-N-methyl-5-pentafluorsulfanyl-3-(2,2,2-trifluor-acetylamino)-benzamid (60 mg) in beschriebener Weise umgesetzt wurde (erhaltenes Rohprodukt: 60 mg), wurden die Rohprodukte vereinigt und mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktent-haltenden Fraktionen wurden vereinigt,
 25 vom Acetonitril befreit, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und mit Essigester drei Mal extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 37 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,61 min [M+H⁺]: 358,0

14d) N-[3-(2-Brom-acetyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-2,2,2-trifluor-acetamid



5

N-(3-Acetyl-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (20 mg) wurde in Eisessig (1 ml) gelöst vorgelegt und Brom (9 mg) gelöst in Eisessig (90 µl) langsam zugetropft. Nach 30 min Rühren bei RT wurde 1 h auf 60 °C erwärmt. Nach Kühlen auf

10 Die vereinigten Extrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung säurefrei gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (24 mg) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) [ppm]: 8,45 [1H], 8,35 [1H], 8,25 [1H], 4,45 [s, 2H]

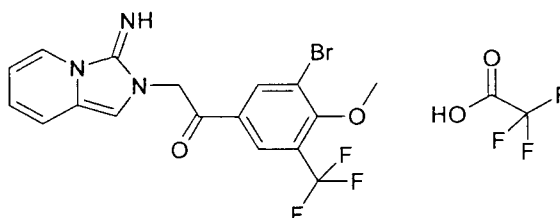
15 14e) 2,2,2-Trifluor-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-acetyl]-5-pentafluor-sulfanyl-phenyl}-acetamid als Trifluoressigsäuresalz Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin-Trifluoacetat (20 mg, Beispiel 1c) wurde in absolutem THF (4 ml) gelöst und unter Rühren N-[3-(2-Brom-acetyl)-5-pentafluor-sulfanyl-phenyl]-2,2,2-trifluor-acetamid (26 mg) zugegeben. Nach Zugabe von DIPEA (10 µl) wurde 1 h bei RT gerührt und über

20 Nacht stehen gelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, drei Mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Essigester-Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der ölige Rückstand wurde mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 7 mg der

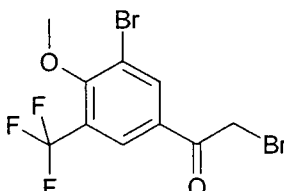
25 gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 1,22 min [M+H⁺]: 489,0

Beispiel 15

30 1-(3-Brom-4-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz



15a) 2-Brom-1-(3-brom-4-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon



Ein Gemisch aus Wasser (0,4 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (0,4 ml) wurde
 5 vorgelegt und bei RT 4-Methoxy-3-trifluormethyl-acetophenon (100 mg) zugegeben.
 Anschließend wurde unter Rühren Kaliumbromat (77 mg) portionsweise eintragen.
 Nach 4 h Rühren wurde das Reaktionsgemisch über Nacht in den Tiefkühlschrank
 gestellt. Danach wurde mit Wasser und Essigester versetzt und die wässrige Phase
 drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über
 10 Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über
 Kieselgel (n-Heptan/Essigester-Gradient) vorgereinigt und anschließend mittels
 präparativer Chromatographie endgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen
 wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und mit Essigester drei Mal extrahiert. Die
 vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.
 15 Es wurden 12 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,74 min [M+H⁺]: 374,8 (50 %), 376,9 (100 %), 378,8 (45 %)

15b) 1-(3-Brom-4-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

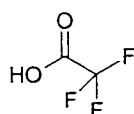
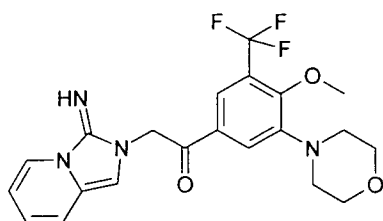
20 Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin-Trifluoressigsäure (8 mg, Beispiel 1c) wurde in absolutem
 DMF (0,5 ml) zusammen mit Hünig-Base (5,5 µl) bei RT vorgelegt. 2-Brom-1-(3-brom-
 4-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon (12 mg, in 0,5 ml absolutem DMF gelöst)
 wurde unter Rühren zugetropft. Nach 3,5 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel
 abgezogen und der Rückstand mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die
 25 produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und

gefriergetrocknet. Es wurden 4 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,21 min [M+H⁺]: 428,0; 430,0

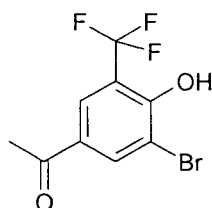
Beispiel 16

- 5 2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(4-methoxy-3-morpholin-4-yl-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz



16a) 1-(3-Brom-4-hydroxy-5-trifluormethyl-

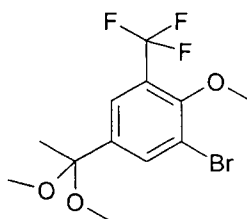
phenyl)-ethanon



- 10 4-Hydroxy-3-(trifluormethyl)-acetophenon (4 g) wurde in Acetonitril (150 ml) vorgelegt und bei -10°C N-Bromsuccinimid (4,5 g, in 100 ml Acetonitril gelöst) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Kältebad entfernt und 5 h nachgerührt. Nach Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittelvolumen auf ein Viertel reduziert und der Rückstand mit n-Heptan/Wasser versetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase
- 15 wurde diese ein Mal mit 5 %-iger Natriumthiosulfat-Lösung und ein Mal mit Wasser gewaschen. Der dabei gebildete Niederschlag (6,9 g) wurde abgesaugt und direkt in der nächsten Stufe weiter umgesetzt.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 11,3 [br, 1H], 8,37 [1H], 8,06 [1H], 2,57 [s, 3H]

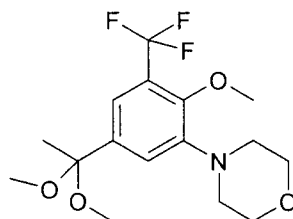
- 20 16b) 1-Brom-5-(1,1-dimethoxy-ethyl)-2-methoxy-3-trifluormethyl-benzol



1-(3-Brom-4-hydroxy-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon (6,8 g) wurde in absolutem Methanol (50 ml) gelöst und nacheinander mit DL-10-Camphersulfonsäure (111 mg) und Trimethylorthoformat (8 ml) versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurden DMF (75 ml) und Kaliumcarbonat (5,0 g) zugegeben, gefolgt von Iodmethan (3 ml). Nach 6 h Rühren wurde der Ansatz über Nacht stehen gelassen und mit einem 1:1-Gemisch aus n-Heptan/Wasser versetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde noch ein Mal mit n-Heptan extrahiert und dann die vereinigten Heptan-Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurden 7g des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,92 [1H], 7,64 [1H], 3,90 [s, 3H], 3,09 [s, 6H], 1,50 [s, 3H]

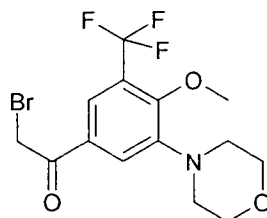
16c) 4-[5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-2-methoxy-3-trifluormethyl-phenyl]-morpholin



1-Brom-5-(1,1-dimethoxy-ethyl)-2-methoxy-3-trifluormethyl-benzol (2 g) wurde vorgelegt und unter Rühren 0,5 h Argon durchgeleitet. Anschließend wurde mit Pd(II)acetat (13 mg), BINAP (54 mg) und Natrium-tertiärbutylat (784 mg) versetzt, gefolgt von Morpholin (0,6 ml). Das erhaltene Gemisch wurde 8 h bei 85°C unter Argon gerührt und nach Stehen über Nacht bei RT wurde weitere 8 h bei 85°C gerührt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über Kieselgel (n-Heptan-Essigester-Gradient) gereinigt. Es wurden 468 mg des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,26 [1H], 7,23 [1H], 3,88 [s, 3H], 3,78 [m, 4H], 3,10 [s, 6H], 3,06 [m, 4H], 1,47 [s, 3H]

16d) 2-Brom-1-(4-methoxy-3-morpholin-4-yl-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon



4-[5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-2-methoxy-3-trifluormethyl-phenyl]-morpholin (460 mg) wurde in absolutem THF (4 ml) und Methanol (1,6 ml) vorgelegt und unter Rühren bei 7 °C Phenyl-trimethyl-ammonium-bromid (530 mg) zugesetzt. Dann wurde das

5 Kältebad entfernt und 8 h gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde mit 5 %-iger Natriumthiosulfat-Lösung (0,8 ml) und Wasser (4 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Essigesterextrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (15 ml) gelöst und mit einem Gemisch (5 ml) aus Acetonitril (90 Teile), Wasser (10)

10 und TFA (0,05) sowie weiterer TFA (0,5 ml) versetzt. Diese Mischung rührte etwa 4 h bei RT. Dann wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Wasser versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, drei Mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Essigesterphasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt (n-

15 Heptan-Essigester-Gradient). Nach dem Vereinigen der Produkt-enthaltenden Fraktionen wurde zur Trockne gebracht. Es wurden 200 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 1,67 min [M+H⁺]: 382,0; 384,0

16e) 2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(4-methoxy-3-morpholin-4-yl-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz

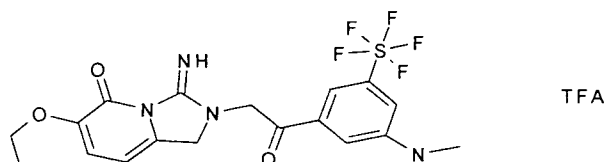
20 Imidazo[1,5-a]pyridin-3-ylamin-Trifluoressigsäure (30 mg, Beispiel 1c) wurde in absolutem DMF (4 ml) unter Rühren gelöst und DIPEA (20 µl) zugegeben. Nachdem 2-Brom-1-(4-methoxy-3-morpholin-4-yl-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon (51 mg, gelöst in 1 ml DMF) langsam innerhalb von 15 min zugetropft worden war, ließ man 3,5 h bei RT rühren.

25 Nach Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 35 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

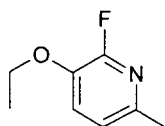
LCMS-Rt: 1,17 min [M+H⁺]: 435,1

Beispiel 17

6-Ethoxy-3-imino-2-[2-(3-methylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]-pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz



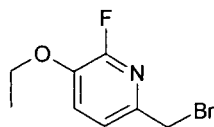
5 17a) 3-Ethoxy-2-fluor-6-methyl-pyridin



2-Fluor-3-hydroxy-6-piccolin (500 mg) wurde in absolutem DMF (20 ml) vorgelegt und Kaliumcarbonat (1 g) zugesetzt. Danach wurde unter Rühren Ethyliodid (0,6 ml) zugetropft und 1 h gerührt. Anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Wasser und Essigester zugesetzt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde noch drei Mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, 10 filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (477 mg) wurde direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

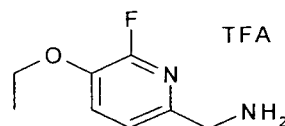
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) [ppm]: 7,52 [dd, 1H], 7,10 [d, 1H], 4,10 [q, 2H], 2,32 [s, 15 3H], 1,33 [t, 3H]

17b) 6-Brommethyl-3-ethoxy-2-fluor-pyridin



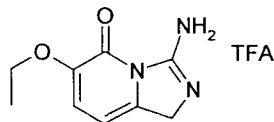
3-Ethoxy-2-fluor-6-methyl-pyridin (400 mg) wurde in Tetrachlorkohlenstoff (30 ml) vorgelegt und nach Zugabe von N-Bromsuccinimid (505 mg) und 2,2'-Azobis-(2-methylpropionitril) (85 mg) wurde das Reaktionsgemisch 7 h auf Rückfluss erhitzt. 20 Nach Stehen über Nacht bei RT wurde mit Wasser versetzt und drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel gereinigt (n-Heptan-Essigester-Gradient). Nach dem Vereinigen der Produkt-enthaltenden 25 Fraktionen wurde zur Trockne gebracht. Es wurden 393 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 1,40 min [M+H⁺]: 233,9; 235,9

17c) C-(5-Ethoxy-6-fluor-pyridin-2-yl)-methylamin als Trifluoressigsäuresalz



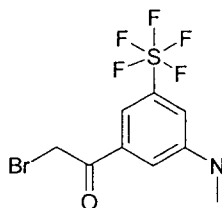
6-Brommethyl-3-ethoxy-2-fluor-pyridin (390 mg) wurde in Chloroform (50 ml) gelöst und unter Rühren mit Hexamethylentetramin (234 mg) versetzt. Nach 1 h Rühren bei
5 50 °C wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit absolutem Ethanol (35 ml) aufgenommen. Nach Zugabe von konzentrierter Salzsäure (1 ml) wurde 3 h bei 50 °C gerührt und dann über Nacht bei RT stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Ein Teil des Rohprodukts wurde mittels präparativer Chromatographie
10 aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 134 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 0,48 min [M+H⁺]: 171,1

17d) 3-Amino-6-ethoxy-1H-imidazo[1,5-a]pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz



15 C-(5-Ethoxy-6-fluor-pyridin-2-yl)-methylamin-Trifluoressigsäuresalz (134 mg) wurde mit wenig Wasser aufgenommen, mit 1,5 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt, mit Kaliumcarbonat (47 mg) alkalisch gestellt und dann die wässrige Phase drei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat
20 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit absolutem Toluol (8 ml) aufgenommen und unter Rühren gelöst. Dann wurde tropfenweise mit einer Bromcyan-Lösung (0,18 ml, 5 M in Acetonitril) versetzt. Nach 1,5 h wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril
25 befreit und gefriergetrocknet. Die Gefrier Trocknung mit Wasser in Gegenwart von TFA (0,05%) wurde drei Mal wiederholt. Danach wurden 55 mg der gewünschten Verbindung erhalten. LCMS-Rt: 0,31 min [M+H⁺]: 194,1

17e) 2-Brom-1-(3-methylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon



[3-(2-Brom-1,1-dimethoxy-ethyl)-5-pentafluorsulfanyl-phenyl]-methyl-amin (400 mg, hergestellt, wie in Beispiel 11f) beschrieben) wurde in Wasser (4 ml) suspendiert und
5 dann unter Rühren und Kühlung konzentrierte Schwefelsäure (4 ml) zugetropft. Nach 4 h Rühren bei RT wurde der Ansatz auf Eiswasser gegossen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung vorsichtig auf pH 8 gestellt. Dann wurde 3 Mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Extrakte über Magnesium-sulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 312 mg Rohprodukt erhalten. 100 mg davon wurden
10 mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit, mit gesättigter Natrium-hydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und mit Essigester drei Mal extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 59 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

15 LCMS-Rt: 1,67 min [M+H⁺]: 353,9; 355,9

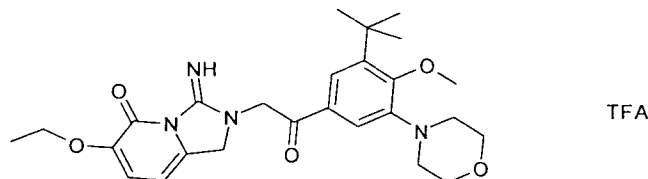
17f) 6-Ethoxy-3-imino-2-[2-(3-methylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]-pyridin-5-on

3-Amino-6-ethoxy-1H-imidazo[1,5-a]pyridin-5-on-Trifluoressigsäuresalz (25 mg) wurde
20 in wenig Wasser gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wurde drei Mal mit Essigester extrahiert und die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Es wurden 14 mg der freien Base erhalten, die in DMF (2,5 ml) gelöst wurde. Zu dieser Lösung wurde unter Rühren 2-Brom-1-(3-methylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon
25 (26 mg, gelöst in 0,5 ml DMF) innerhalb von 5 min getropft. Es wurde 3 h bei RT gerührt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mittels präparativer Chromatographie aufgereinigt. Die produktenthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, vom Acetonitril befreit und gefriergetrocknet. Es wurden 17 mg der gewünschten Verbindung erhalten.

LCMS-Rt: 1,18 min [M+H⁺]: 467,0

Beispiel 18

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-6-ethoxy-3-imino-
5 2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz

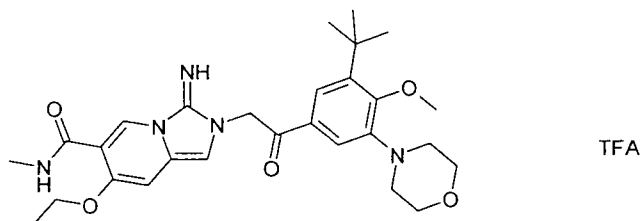


Analog zu Beispiel 17) wurde 3-Amino-6-ethoxy-1H-imidazo[1,5-a]pyridin-5-on-
Trifluoressigsäuresalz (25 mg, Beispiel 17) mit 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-
morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (30 mg, Beispiel 10) umgesetzt.

10 Es wurden 19 mg der Titelverbindung erhalten. LCMS-Rt: 1,27 min [M+H⁺]: 483,2

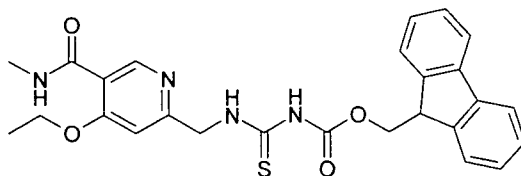
Beispiel 19

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-
2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz



15

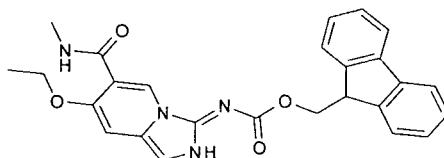
19a) N-(4-Ethoxy-5-methylcarbamoyl-pyridin-2-ylmethyl)-N'-(fluoren-9-ylmethyl-
oxycarbonyl)-thioharnstoff



500 mg (2,39 mmol) 6-Aminomethyl-4-ethoxy-N-methyl-nicotinamid (Beispiel 12f)
20 wurden in 25 ml Dioxan gelöst und bei RT mit 672,4 mg (2,39 mmol) Fluoren-9-
ylmethyl-oxycarbonyl-isothiocyanat versetzt. Nach einer Stunde wurde vom
Lösungsmittel befreit und der Rückstand in DCM aufgenommen. Es wurde dreimal mit
wässriger LiCl-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄

wurde eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt (875 mg) ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. LCMS-Rt: 1,31 min $[M+H^+]$: 491,2

19b) (7-Ethoxy-6-methylcarbamoyl-2H-imidazo[1,5-a]pyridin-3-yliden)-carbaminsäure-9H-fluoren-9-ylmethyl ester



875 mg N-(4-Ethoxy-5-methylcarbamoyl-pyridin-2-ylmethyl)-N'-(fluoren-9-ylmethyl-oxycarbonyl)-thioharnstoff (Beispiel 19a, Rohprodukt) wurden in 25 ml Dioxan gelöst und bei RT mit 837 mg (1,96 mmol) Quecksilber(II)-trifluoracetat versetzt. Nach 10 Minuten wurde eingeeengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit 4%-iger LiCl-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt (590 mg) wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LCMS-Rt: 1,25 min $[M+H^+]$: 457,2

15

19c) 2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methylamid als Trifluoressigsäuresalz

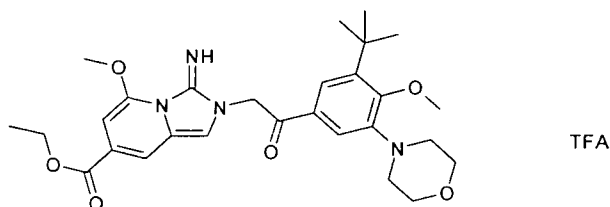
590 mg (7-Ethoxy-6-methylcarbamoyl-2H-imidazo[1,5-a]pyridin-3-yliden)-carbaminsäure-9H-fluoren-9-ylmethylester (19b, Rohprodukt) wurden in 25 ml Dimethylacetamid gelöst und mit 573 mg (1,55 mmol) 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (hergestellt nach WO 2004/078721) versetzt. Die Lösung wurde drei Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Stehen über Nacht bei RT wurde für zwei weitere Stunden bei 95 °C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel abgetrennt und das Rohprodukt wurde zweimal an einer präparativen HPLC gereinigt, wonach 63,5 mg der Titelverbindung isoliert werden konnten.

LCMS-Rt (Methode B): 1,52 min $[M+H^+]$: 524,2

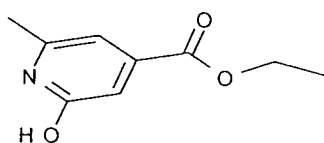
30

Beispiel 20

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-5-methoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-7-carbonsäure-ethylester als Trifluoressigsäuresalz



5 20a) 2-Hydroxy-6-methyl-isonicotinsäure-ethylester

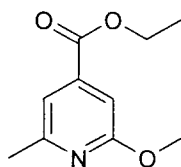


20,0 g (130,6 mmol) 2-Hydroxy-6-methyl-isonicotinsäure wurden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 20 ml konzentrierter H₂SO₄ versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch für zwei Stunden refluxiert wurde, wurde vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand

10 wurde in gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen und dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 20,1 g der Titelverbindung isoliert wurden.

LCMS-Rt: 0,82 min [M+H⁺]: 182,2

20b) 2-Methoxy-6-methyl-isonicotinsäure-ethylester



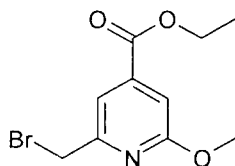
15

20,0 g (111,4 mmol) 2-Hydroxy-6-methyl-isonicotinsäure-ethylester (20a) wurden in 330 ml Toluol suspendiert. Nach Zugabe von 36,54 g (132,5 mmol) Ag₂CO₃ und 23,5 g (165,6 mmol) Methyljodid wurde unter KPG-Rühren auf 100 °C erhitzt. Nach 4 h Stunden ließ man das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen und filtrierte es über Celite.

20 Das Filtrat wurde zweimal mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 16,9 g der Titelverbindung als gelbliches Öl isoliert wurden.

LCMS-Rt: 1,49 min [M+H⁺]: 196,2.

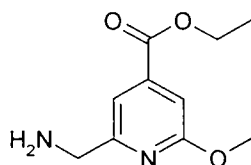
20c) 2-Bromomethyl-6-methoxy-isonicotinsäure-ethylester



16,9 g (86,6 mmol) 2-Methoxy-6-methyl-isonicotinsäure-ethylester (19b) wurden in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Zugabe von 16,18 g (90,9 mmol) N-Bromsuccinimid und 0,28 g (1,73 mmol) AIBN zum Rückfluß erhitzt. Nach drei
5 Stunden Rückfluss und Stehen über Nacht bei RT wurden weitere 7,7 g (43,3 mmol) N-Bromsuccinimid zugegeben und für drei Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wurde mit DCM verdünnt, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde an einer präparativen HPLC gereinigt. Die Produktfraktionen wurden bei vermindertem
10 Druck vom Acetonitril befreit und die wässrigen Lösungen mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert, wobei 10,95 g der Titelverbindung isoliert wurden.

LCMS-Rt: 1,65 min [M+H⁺]: 274,1

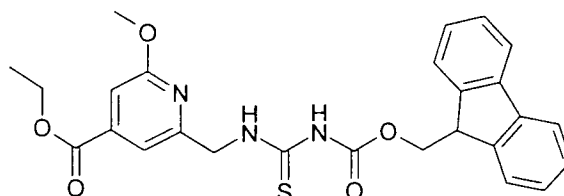
20d) 2-Aminomethyl-6-methoxy-isonicotinsäure-ethylester



15 6,72 g (47,9 mmol) Hexamethylentetramin (Urotropin) wurden in 250 ml Chloroform vorgelegt und bei 0 °C eine Lösung von 10,95 g (39,95 mmol) 2-Brommethyl-6-methoxy-isonicotinsäure-ethylester (20c) in Chloroform zugetropft. Es wurde 4,5 Stunden bei RT gerührt und danach weitere 3,36 g (24,0 mmol) Hexamethylentetramin (Urotropin) zugegeben. Nach Stehen bei RT für weitere 60 Stunden wurde
20 das Lösungsmittel unter verminderten Druck abdestilliert und der Rückstand in 500 ml Ethanol gelöst. Es wurden 50 ml konzentrierte HCl zugegeben und zwei Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiteren 30 ml konzentrierte HCl und Rühren bei RT über Nacht wurde unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand
25 wurde in DCM aufgenommen und vorsichtig mit K₂CO₃ versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Anschließend wurde zweimal mit gesättigter K₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und

eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt (7,60 g) wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. LCMS-Rt: 0,74 min [M+H⁺]: 211,2

20e) N-(4-Ethoxycarbonyl-6-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-N'-(fluoren-9-ylmethyl-oxycarbonyl)-thioharnstoff



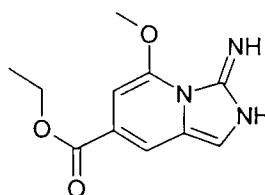
5

6,67 g (31,7 mmol) 2-Aminomethyl-6-methoxy-isonicotinsäure-ethylester (20d) wurden in 175 ml Toluol gelöst und bei RT mit 8,93 g (281,3 mmol) Fluoren-9-ylmethyl-oxycarbonyl-isothiocyanat versetzt. Nach 15 Minuten wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und bei 50 °C getrocknet, wobei 4,6 g der Titelverbindung

10 isoliert wurden. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in DCM aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 90:10 → 75:25), wobei weitere 8,1 g der Titelverbindung isoliert werden konnten.

15 LCMS-Rt: 2,21 min [M+H⁺]: 492,0

20f) 3-Imino-5-methoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-7-carbonsäure-ethylester



1,17 g (2,38 mmol) N-(4-Ethoxycarbonyl-6-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-N'-(fluoren-9-ylmethyl-oxycarbonyl)-thioharnstoff (290e) wurden in 25 ml Toluol mit 491 mg (2,38

20 mmol) DCC versetzt und für sechs Stunden refluxiert. Nach Stehen über Nacht bei RT wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 75:25 → Ethylacetat/Methanol 90:10), wobei 88 mg der Titelverbindung isoliert werden konnten. LCMS-Rt: 0,81 min [M+H⁺]: 236,2

25 20g) 2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-5-methoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-7-carbonsäure-ethylester als Trifluoressigsäuresalz

88 mg (0,37 mmol) 3-Imino-5-methoxy-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-7-carbonsäure-ethylester (20f) wurden in 4 ml Dimethylacetamid gelöst und mit einer Lösung von 138,5 mg (0,37 mmol) 2-Brom-1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-ethanon (hergestellt nach WO 2004/078721) in 2 ml Dimethylacetamid
5 versetzt. Nach 24 Stunden bei RT wurde unter verminderten Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand an einer präparativen HPLC gereinigt, wobei 61 mg der Titelverbindung isoliert werden konnten.

LCMS-Rt (Methode B): 1,66 min [M+H⁺]: 525,3

10

Pharmakologische Beispiele

PAR 1 Bestimmungsmethode: Hemmung der PAR1 medierten

Thrombozytenaggregation

Die pharmakologische Testung der Substanzen erfolgte in der durch TRAP

15 (Thrombinrezeptor aktivierendes Peptid) induzierten Thrombozytenaggregation im 96-well Format. Dazu wurde von gesunden Freiwilligen Blut in 20 ml Spritzen abgenommen, in denen 2 ml 3,13 %-ige Natriumcitratlösung vorgelegt war. Nach einer 20-minütigen Zentrifugation bei 150 x g wurde das Plättchenreiche Plasma (PRP) abgetrennt und mit 1 µl PGE1-Lösung (500 µg/ml in Ethanol) / ml PRP versetzt. Nach
20 5 Minuten Inkubation bei RT wurde 15 Minuten bei 120 x g zentrifugiert um die Leukozyten zu entfernen. Das Leukozytenfreie PRP wurde in 5 ml Portionen in 15 ml PP Röhren überführt und 15 Minuten bei 360xg abzentrifugiert, um die Plättchen zu pelletieren. Anschließend wurde das Plasma dekantiert und das Plättchensediment aus 5 ml PRP in 1 ml Tyrode (120 mM NaCl, 2,6 mM KCl, 12 mM NaHCO₃, 0,39 mM
25 NaH₂PO₄ x H₂O, 10 mM HEPES, 0,35% BSA, 5,5 mM Glukose, pH 7,4)

resuspendiert und mit Tyrode auf eine Plättchenzahl von 3x10⁵ / Mikroliter (µL) eingestellt. 13 ml dieser Zellsuspension wurde dann mit 866 µL 10 mM CaCl₂-Lösung versetzt und 120 µL davon pro well einer 96-well-Platte pipettiert, in dem 15 µL der zu testenden Substanz vorgelegt waren. Nach 30 Minuten Inkubation bei RT im Dunklen
30 wurden 15 µL einer TRAP-Lösung (70-100 µM) als Agonist zugegeben und in einem SpectraMax 340 bei 650 nm über 20 Minuten bei 37° C unter Schütteln eine Kinetik aufgezeichnet. Die Flächen unter den Kurven von Negativkontrolle (Tyrode/ DMSO)

und Positivkontrolle (15 µl Agonist /DMSO) wurden berechnet und die Differenz als 100 % Wert festgelegt. Die zu testenden Substanzen wurden in Doppelbestimmung als Verdünnungsreihen pipettiert, ebenfalls die AUC jeder Substanzkonzentration bestimmt und die % Hemmung der AUC gegen die Kontrolle errechnet. Anhand der %
 5 Hemmung wurde mit Hilfe nichtlinearer Regressionsanalyse gemäß der 4 Parameter-Gleichung die IC₅₀ berechnet.

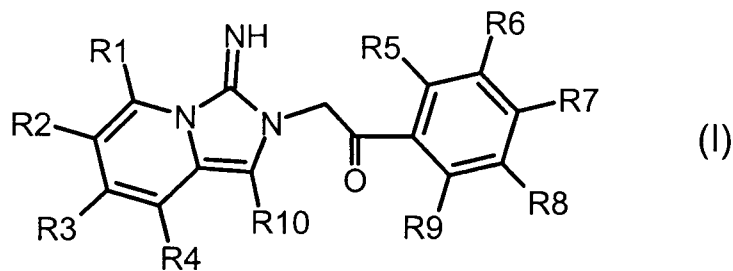
Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse.

10 Tabelle 2:

Verbindung aus Beispiel	Hemmung der Thrombozytenaggregation IC ₅₀ [mikro M]	Verbindung aus Beispiel	Hemmung der Thrombozytenaggregation IC ₅₀ [mikro M]
2	13	12	0,02
3	0,85	18	9,5
6b	0,73	19	0,9
8	0,51	20	0,07

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



- 5 und/oder alle stereoisomeren oder tautomeren 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 R1, R2, R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 10 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,
- 2) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist, wobei
- 15 $-(C_6-C_{14})$ -Aryl und Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,
- 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R11, wobei R11 für
- 20 3)1) Wasserstoffatom,
 3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 3)3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
 3)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het oder
 3)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, steht,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,
- 25 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

- 5)1) Wasserstoffatom,
 5)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
 5)3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 5)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,
 5)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het oder
 5)6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-C(O)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 8) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 9) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 10) $-SO_2-CH_3$,
 11) $-SO_2-CF_3$,
 12) $-NO_2$,
 13) $-CN$,
 14) $-OH$,
 15) $=O$,
 16) Wasserstoffatom oder
 17) Halogen, stehen
- R10 und R15 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 3) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 4) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 5) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R16) (R17), worin R16 und R17 unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,
 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl,

- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het,
 10) $-OH$,
 11) $=O$,
 5 12) $-NO_2$,
 13) $-CN$,
 14) Halogen,
 15) $-SO_2-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder
 16) $-SO_2-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl, stehen,
- 10 R5, R6, R7, R8 und R9 gleich oder verschieden sind und unabhängig
 voneinander für
- 1) Wasserstoffatom,
 2) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei-
 oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl,
 15 $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, Het, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder
 Methoxy substituiert ist,
 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl,
 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
 dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl,
 20 Het, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, $-C(O)-O-R_{16}$, $-C(O)-N(R_{16})(R_{17})$, worin R16
 und R17 wie oben definiert sind, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy
 substituiert ist,
 5) $-SF_5$,
 6) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 25 unabhängig voneinander durch Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy
 substituiert ist,
 7) $-O-(C_1-C_8)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
 dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -
 Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist,

- 8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,
 9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,
 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 5 11) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 12) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-C(O)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
 13) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 10 14) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
 15) $-SO_2-CH_3$,
 16) $-SO_2-CF_3$,
 17) $-NO_2$,
 18) $-CN$,
 15 19) $-OH$ oder
 20) Halogen, stehen oder
 R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den
 Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtegliedrigen
 Heterocyclus, der zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus
 20 anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, wobei der heterocyclische Teil
 unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -
 (C_1-C_4) -Alkyl, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder
 Methoxy substituiert ist.
- 25 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei
 R1, R2, R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
 für
- 1) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach
 unabhängig voneinander durch $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Halogen, $-NH_2$,
 30 $-OH$, Methoxy, $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, oder Het, substituiert ist,

wobei Aryl ausgewählt ist aus der Gruppe Phenyl, Naphthyl, Anthryl und Fluorenyl und worin Aryl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Acridinyl, Azepinyl, Azetidinyl, Aziridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Benzothiofuranlyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyl, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Deca-hydrochinolinyl, Dibenzofuranlyl, Dibenzothiophenyl, Dihydrofuran[2,3-b]-tetrahydrofuranlyl, Dihydrofuranlyl, Dioxolyl, Dioxanyl, 2H, 6H-1,5,2-Dithiazinyl, Furanyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyl, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranlyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl, Isothiazolidinyl, 2-Isothiazolinyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Isoxazolidinyl, 2-Isoxazolinyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxothiolanyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranlyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Prydooxazolyl, Pyridoimidazolyl, Pyridothiazolyl, Pyridothiophenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Tetrahydropyridinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thianthrenyl, Thiazolidinyl, Thiazolinyl, Thiazolyl, Thienyl, Thienoimidazolyl, Thienooxazolyl, Thienopyrrol, Thienopyridin, Thienothiazolyl, Thienothiophenyl, Thiomorpholinyl, Triazinyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,5-Triazolyl, 1,3,4-Triazolyl und Xanthenyl und worin Het unsubstituiert oder zusätzlich ein-, zwei- oder dreifach durch R15 substituiert ist,

- 2) $-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch $-(C_6-C_{14})$ -Aryl, $-(C_3-C_6)$ -Cycloalkyl, Het, Halogen, $-NH_2$, $-OH$ oder Methoxy substituiert ist, wobei Het und Aryl wie oben definiert sind,
- 5 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-R11, wobei R11 für
- 3)1) Wasserstoffatom,
- 3)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 3)3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
- 10 3)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist, oder
- 3)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, steht,
- 4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O-R11, wobei R11 wie oben definiert ist,
- 5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für
- 15 5)1) Wasserstoffatom,
- 5)2) $-(C_1-C_6)$ -Alkyl,
- 5)3) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 5)4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_6-C_{14}) -Aryl, wobei Aryl wie oben definiert ist,
- 20 5)5) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het wie oben definiert ist, oder
- 5)6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl, stehen,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 7) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-C(O)-R13, wobei R12 und R13 gleich oder
- 25 verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 8) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 9) $-O-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,
- 10) $-SO_2-CH_3$,
- 11) $-SO_2-CF_3$,

12) $-\text{NO}_2$,

13) $-\text{CN}$,

14) $-\text{OH}$,

15) $=\text{O}$,

5 16) Wasserstoffatom oder

17) Halogen, stehen

R10 und R15 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

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

10 3) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$,

4) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,

5) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Fluoralkyl}$,

6) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-N}(\text{R16}) (\text{R17})$, worin R16 und R17 unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ bedeuten,

15 7) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-Aryl}$, wobei Aryl wie oben definiert ist,

8) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen}-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-Cycloalkyl}$,

9) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-Alkylen-Het}$, wobei Het wie oben definiert ist,

10) $-\text{OH}$,

11) $=\text{O}$,

20 12) $-\text{NO}_2$,

13) $-\text{CN}$,

14) Halogen,

15) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-Alkyl}$ oder

16) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-Fluoralkyl}$, stehen,

25 R5, R6, R7, R8 und R9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

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

- (C₆-C₁₄)-Aryl, Het, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Aryl und Het wie oben definiert sind,
- 3) -(C₀-C₄)-Alkylen-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
- 4) -(C₀-C₄)-Alkylen-Het, wobei Het unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, Het, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, -C(O)-O-R₁₆, -C(O)-N(R₁₆)(R₁₇), worin R₁₆ und R₁₇ wie oben definiert sind, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Aryl und Het wie oben definiert sind,
- 5) -SF₅,
- 6) -(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist,
- 7) -O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₆-C₁₄)-Aryl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Het, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist, wobei Aryl und Het wie oben definiert sind,
- 8) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-R₁₁, wobei R₁₁ wie oben definiert ist,
- 9) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-O-R₁₁, wobei R₁₁ wie oben definiert ist,
- 10) -(C₀-C₄)-Alkylen-N(R₁₂)-R₁₃, wobei R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 11) -(C₀-C₄)-Alkylen-C(O)-N(R₁₂)-R₁₃, wobei R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 12) -(C₀-C₄)-Alkylen-N(R₁₂)-C(O)-R₁₃, wobei R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander wie oben definiert sind,
- 13) -(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
- 14) -O-(C₁-C₃)-Fluoralkyl,
- 15) -SO₂-CH₃,
- 16) -SO₂-CF₃,
- 17) -NO₂,

18) -CN,

19) -OH oder

20) Halogen, stehen oder

5 R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen Heterocyclus, der zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, ausgewählt aus der Gruppe Benzimidazol, Benzisothiazol, Benzisoxazol, Benzo[1,3]dioxol, Benzofuranyl, Benzothiazol, Benzisoxazol, Benzothiofuran, Benzothiophen,
10 Benzo[1,3]oxathiol, Benzoxazol, Benzthiazol, Benztriazolyl, Chinazolin, Chinazolon, Chinolin, 4H-Chinolizin, Chinoxalin, Chroman, Chromen, Cinnolin, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, 2,3-Dihydro-benzofuranyl, 1,3-Dihydro-isobenzofuran, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 2,3-Dihydro-benzooxazol, 2,3-Dihydro-benzothiazol, 1,3-Dihydro-benzo[c]thiophen, 2,3-Dihydro-
15 benzo[b]thiophen, Indazol, Indol, Indolin, Isobenzofuran, Isochinolin, Isochroman, Isoindazol, Isoindol, Isoindolin, 7-Oxa-bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien, Phthalazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin, 6,7,8,9-Tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten, 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]oxazolin, Tetrahydrochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin oder Tetrahydroisochinolin,
20 wobei der heterocyclische Teil unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach unabhängig voneinander durch -(C₁-C₄)-Alkyl, -(C₆-C₁₄)-Aryl, -(C₃-C₆)-Cycloalkyl, Halogen, -NH₂, -OH oder Methoxy substituiert ist.

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

25 R1, R2, R3 und R4 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

für

1) Wasserstoffatom,

2) -(C₁-C₄)-Alkyl,

3) -O-(C₁-C₄)-Alkyl,

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten,

5) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

5 6) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-C(O)-O- $-(C_1-C_4)$ -Alkyl oder

7) =O,

8) Halogen stehen,

R10 für 1) Wasserstoffatom,

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

10 3) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen- (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder

4) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Phenyl, steht,

R5, R6, R7, R8 und R9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für

1) Wasserstoffatom,

15 2) $-(C_1-C_3)$ -Fluoralkyl,

3) Halogen,

4) $-O-(C_1-C_4)$ -Alkyl,

5) -OH,

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

20 7) $-SF_5$,

8) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-NH-C(O)- (C_1-C_3) -Fluoralkyl,

9) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-N(R12)-R13, wobei R12 und R13 gleich und verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoffatom oder $-(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeuten, oder

25 10) $-(C_0-C_4)$ -Alkylen-Het, wobei Het ausgewählt ist aus der Gruppe Morpholinyl oder Pyrrolidinyl und unsubstituiert oder ein- oder zweifach unabhängig voneinander durch $-(C_1-C_4)$ -Alkyl, =O oder $-NH_2$ substituiert ist, stehen oder

30 R5 und R6, R6 und R7, R7 und R8 oder R8 und R9 bilden zusammen mit den Ringatomen, an die sie gebunden sind, einen vier- bis achtgliedrigen

Heterocyclus, der zusammen mit dem Phenylring, an den der Heterocyclus anneliert ist, ein bicyclisches System bildet, ausgewählt aus der Gruppe 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin, Benzo[1,3]dioxol, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin, 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin, Tetrahydrochinolin, 5 Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydro-chinoxalin oder 6,7,8,9-Tetrahydro-5-oxa-9-aza-benzocyclohepten, wobei der heterocyclische Teil unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch -(C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen substituiert ist.

4. Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, 10 dadurch gekennzeichnet, dass es die Verbindung

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3-pentafluorsulfanyl-phenyl)-ethanon,

2-(1-Cyclopropyl-3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(3,5-di-tert-butyl-4- 15 hydroxy-phenyl)-ethanon,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-1-phenyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

20 1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon als Hydrobromidsalz,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-7-trifluoromethyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

1-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-(3-imino-7-trifluoromethyl-imidazo[1,5-a] 25 a]pyridin-2-yl)-ethanon als Hydrobromidsalz,

2-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridine-6-carbonsäuremethylester,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester,

30 1-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

1-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-(3-imino-8-methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

1-(3-Dimethylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-ethanon,

5 2-[2-(8-tert-Butyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäuremethyamid,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-chlor-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methyamid, 2,2,2-

10 Trifluor-N-{3-[2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-acetyl]-5- pentafluor-sulfanyl-phenyl}-acetamid als Trifluoressigsäuresalz,

1-(3-Brom-4-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(3-imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)- ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

2-(3-Imino-imidazo[1,5-a]pyridin-2-yl)-1-(4-methoxy-3-morpholin-4-yl-5-trifluormethyl-phenyl)-ethanon als Trifluoressigsäuresalz,

15 6-Ethoxy-3-imino-2-[2-(3-methylamino-5-pentafluorsulfanyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]-pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz,

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-6-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]pyridin-5-on als Trifluoressigsäuresalz,

20 2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-ethoxy-3-imino-2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure-methyamid als

Trifluoressigsäure-salz oder

2-[2-(3-tert-Butyl-4-methoxy-5-morpholin-4-yl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-imino-5-methoxy- 2,3-dihydro-imidazo[1,5-a]pyridin-7-carbonsäure-ethylester als Trifluoressigsäuresalz ist..

25

5. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoff, Zusatzstoff und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

30

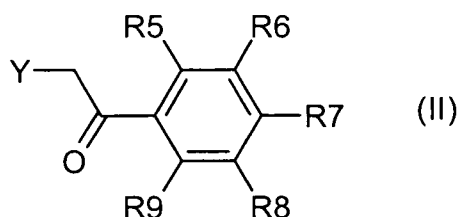
6. Verwendung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe,

Sekundärprevention und Therapie all solcher Erkrankungen, die die mit Thrombosen, Embolien, Hyperkoagulabilität oder fibrotischen Veränderungen einhergehen.

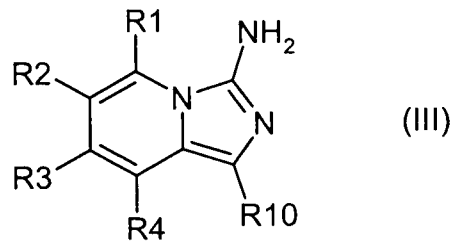
- 5 7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Myokardinfarkt, Angina pectoris und andere Formen des akuten Koronarsyndroms, den Schlaganfall, die peripher vaskulären Erkrankungen, die tiefe Venenthrombose, die Lungenembolie, embolische oder thrombotische Ereignisse bedingt 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 Eingriffen, die zu einem Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führen wie bei Dialysepatienten und Patienten mit
- 10 Verweilkathetern oder um die disseminierte intravaskuläre Koagulation, 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
- 15 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.

25

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man
- a) eine Verbindung der Formel II



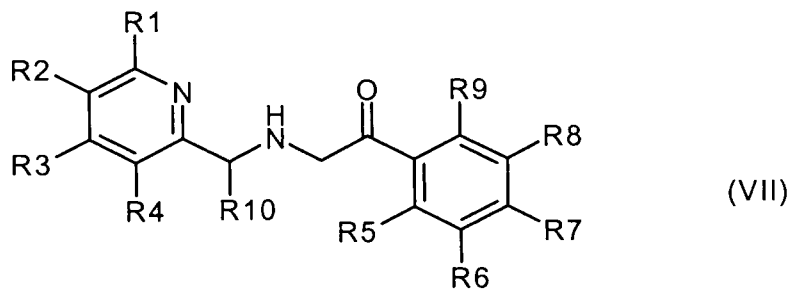
wobei die Reste R5, R6, R7, R8 und R9 wie in Formel I definiert sind und Y für Chlorid, Bromid, Mesylat oder Tosylat steht mit einer Verbindung der Formel III



in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

5

b) eine Verbindung der Formel VII



wobei die Reste R1 bis R10 wie in Formel I definiert sind mit einer Verbindung Z-CN, wobei Z Tosylat oder Bromid bedeutet, in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, oder

10

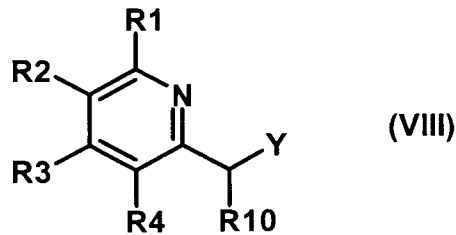
c) die nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I entweder in freier Form isoliert oder aus physiologisch unverträglichen Salzen freisetzt oder im Falle des Vorliegens von sauren oder basischen Gruppen in physiologisch verträgliche Salze umwandelt, oder

15

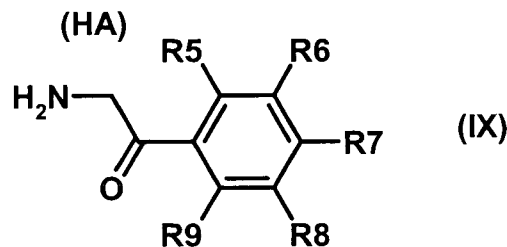
d) eine nach den Verfahren a) oder b) hergestellte Verbindung der Formel I, oder eine geeignete Vorstufe der Formel I, die aufgrund ihrer chemischen Struktur in enantiomeren oder diastereomeren Formen auftritt, durch Salzbildung mit enantiomerenreinen Säuren oder Basen, Chromatographie an chiralen Stationärphasen oder Derivatisierung mittels chiraler enantiomerenreinen Verbindungen wie Aminosäuren, Trennung der somit erhaltenen Diastereomeren, und Abspaltung der chiralen Hilfsgruppen in die reinen Enantiomeren oder Diastereomeren auftrennt.

20

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel VII gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VIII



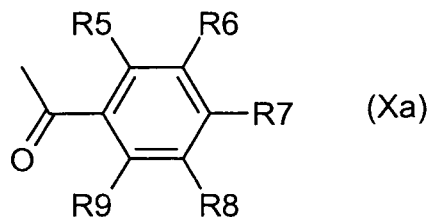
wobei die Reste R1, R2, R3, R4 und R10 wie in Formel I definiert sind und Y für Chlorid, Bromid, Mesylat oder Tosylat steht mit einer Verbindung der Formel IX



in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels zu einer Verbindung der Formel I umsetzt.

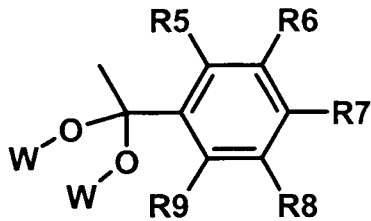
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel II gemäß Anspruch 8, wobei Y Br bedeutet und einer der Reste R5, R6, R7, R8 oder R9 für Pentafluorsulfanyl steht, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel Xa



wobei einer der Reste R5, R6, R7, R8 oder R9 für Pentafluorsulfanyl steht und die anderen Reste R5, R6, R7, R8 und R9 wie in Formel I definiert sind mit einem Bromierungsreagent in die Verbindung der Formel II überführt, oder

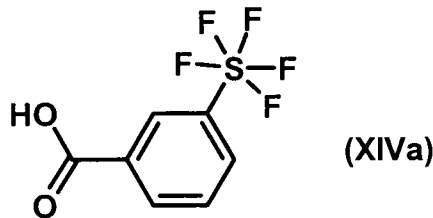
b) eine Verbindung der Formel XIa



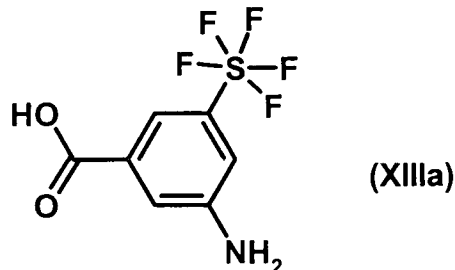
wobei einer der Reste R5, R6, R7, R8 oder R9 für Pentafluorsulfanyl steht und die anderen Reste R5, R6, R7, R8 und R9 wie in Formel I definiert sind, W für Ethylen, Propylen oder Butylen steht oder zusammen mit der Gruppe
 5 –O-C-O- einen 1,3-Dioxo-Ring der Ringgröße 5, 6 oder 7 bildet, mit einem Bromierungsreagent behandelt wird und anschließend in Gegenwart einer Säure in die Verbindung der Formel II überführt wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel Xa gemäß Anspruch 10, wobei R6 für Pentafluorsulfanyl und R8 für Dimethylamin steht und die Reste R5, R7 und R9 wie in Formel I definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man

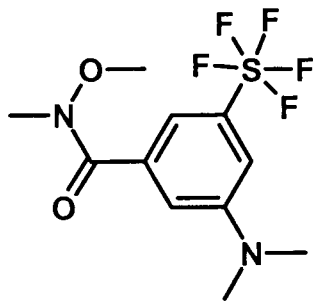
- a) eine Verbindung der Formel XIVa



Zunächst nitriert und anschließend mit Wasserstoff zum Amin der Formel XIIIa reduziert,



- b) die erhaltene Verbindung der Formel XIIIa am Stickstoff dimethyliert und die Carbonsäure mit Thionylchlorid ins Säurechlorid übergeführt und anschließend mit O,N-dimethyl-hydroxylamin zu einer Verbindung der Formel XIIIa umgesetzt, und



(XIIa)

- c) die erhaltene Verbindung der Formel XIIa mit Methylmagnesiumbromid in Verbindung der Formel Xa überführt.