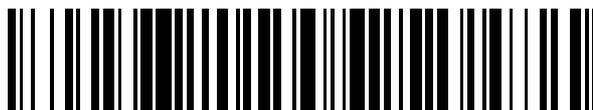


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 874**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2006 E 06792327 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 1937673**

54 Título: **Derivados de imidazol como inhibidores de TAFII**

30 Prioridad:

15.10.2005 DE 102005049385

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2016

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**KALLUS, CHRISTOPHER;
HEITSCH, HOLGER y
WEHNER, VOLKMAR**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 558 874 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazol como inhibidores de TAFIa

La invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I, que inhiben el enzima TAFIa (trombina activada-inhibidor de fibrinólisis activable), a procedimientos para su obtención, y al empleo de los mismos como

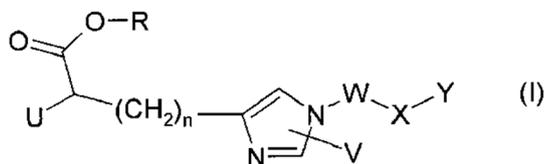
- 5 medicamentos.
- El enzima TAFIa se produce, a modo de ejemplo, mediante activación de trombina a partir del zymogen trombina-inhibidor de fibrinólisis activable (TAFI). El enzima TAFI se denomina también plasma procarboxipeptidasa B, procarboxipeptidasa U, o procarboxipeptidasa R, y es un proenzima similar a carboxipeptidasa B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, páginas 2511-2518).
- 10 Durante una formación de coágulos se genera trombina como producto final de la cascada de coagulación, y ésta induce la conversión de fibrinógeno de plasma soluble para dar una matriz de fibrina insoluble. Simultáneamente, la trombina activa el inhibidor de fibrinólisis endógeno TAFI. TAFI activado (TAFIa) se produce, por lo tanto, durante la formación de trombos y la lisis a partir del zymogen TAFI bajo la acción de trombina; trombomodulina en el complejo con trombina intensifica este efecto aproximadamente 1250 veces.
- 15 TAFI disocia aminoácidos básicos en el extremo carboxi de fibrina. La pérdida de lisina carboxi-terminal como puntos de unión para plasminógeno conduce entonces a una inhibición de la fibrinólisis. Los inhibidores efectivos de TAFIa impiden la pérdida de estos puntos de unión de lisina altamente afines para plasminógeno, y de este modo apoyan la fibrinólisis endógena a través de plasmina: inhibidores de TAFIa presentan acción profibrinolítica.
- 20 Para mantener la hemostasis en sangre, se han formado mecanismos que conducen a la coagulación de sangre y a la disolución de coágulos; estos están en equilibrio. Si un equilibrio alterado favorece la coagulación, se produce fibrina en mayores cantidades, de modo que los procesos de formación de trombos pueden conducir a cuadros patológicos graves en el hombre.

- Al igual que una coagulación excesiva puede conducir a graves cuadros patológicos ocasionados por trombosis, un tratamiento antitrombótico posee el riesgo de hemorragias no deseadas debido a una interferencia de la formación de un injerto hemostático necesario. La inhibición de TAFIa intensifica – sin influir sobre la coagulación ni la agregación de placas – la fibrinólisis endógena, es decir, el equilibrio alterado se desplaza a favor de la fibrinólisis. De este modo se puede contrarrestar tanto la formación de un trombo relevante desde el punto de vista clínico, como también la lisis de un coágulo ya existente. Por otra parte, no se reduce la formación de un injerto hemostático, de modo que más bien no es de esperar una diátesis por hemorragia (Bouma et al., J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, páginas 1566-1574).

- Se han descrito inhibidores de TAFIa ya en las solicitudes internacionales WO02/14285, WO03/013526 y WO03/061653.

- Los inhibidores de TAFIa según la invención son apropiados para una aplicación profiláctica, como también terapéutica en hombres que sufren de enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o modificaciones fibróticas. De este modo se pueden emplear para la prevención primaria y secundaria, y son apropiados tanto para una terapia aguda, como también para una terapia de larga duración.

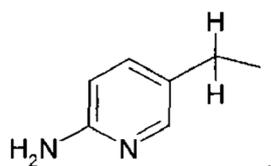
Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



- 40 y/o todas las formas estereoisómeras de compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal del compuesto de la fórmula I compatible desde el punto de vista fisiológico, representando

U 1) –(C₁-C₄)-alquileo-Z, y

U y Z conjuntamente el resto



y no estando substituida, o estando substituida por metilo o etilo la parte piridilo en el resto, representando

- n el número entero cero,
- R un átomo de hidrógeno o $-(C_1-C_4)$ -alquilo, o
- 5 V 1) átomo de hidrógeno,
2) $-(C_1-C_3)$ -alquilo, o
3) flúor, cloro o bromo,
- W $-(C_1-C_3)$ -alquilenos,
- 10 X un heterociclo aromático de cinco a trece eslabones, siendo el heterociclo seleccionado a partir del grupo isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienopiridina o tienilo, y siendo el heterociclo no substituido o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1,
- Y
- 15 1) $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo, siendo cicloalquilo no substituido, o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1,
2) $-(C_6-C_{14})$ -arilo, siendo seleccionado arilo a partir del grupo indanilo, naftilo, fenilo o tetrahidronaftalenilo, siendo arilo no substituido o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1, o
- 20 3) heterociclo, siendo seleccionado heterociclo a partir del grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienopiridina o tienilo, y siendo heterociclo no substituido o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1, y
- 25 R1 flúor, cloro, bromo, $-(C_1-C_4)$ -alquilo, $-(C_0-C_4)$ -alquilen-fenilo, $-O-CH_3$, $-O-(C_1-C_4)$ -alquilen-fenilo, siendo fenilo no substituido o mono- o disubstituido por flúor, cloro, bromo u $-O-(C_1-C_4)$ -alquilo, $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo o $-CF_3$.

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula I a partir de la serie

- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 30 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 35 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,

- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4'-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4'-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- 5 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- 10 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-tiofen-2-il-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-[4-(4-cloro-benziloxy)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[4-fenil-5-trifluormetil-tiofen-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- 15 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-p-tolil-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[2-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-il]-etil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-isobutil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-ciclobutil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 20 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-ciclopropil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-ciclohexil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-ciclobutil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-fluor-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-benzil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- 25 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-terc-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-terc-butil-2,6-dimetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-sec-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-indan-5-il-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 30 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-ciclopentil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-isopropil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-butiril-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-ciclohexil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-propil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

5 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-fenil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

(S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de etilo,

(R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de etilo,

ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,

10 ácido (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico o ácido 3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico.

Bajo el concepto „(C₁-C₄)-alquilo“ se entiende hidrocarburos cuya cadena de carbono es de cadena lineal o ramificada, y contiene 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo o terc-butilo. Bajo el concepto „(C₀-C₄)-alquilenó“ se entiende hidrocarburos cuya cadena de carbono es de cadena lineal o ramificada, y contiene 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno o terc-butileno. „-C₀-alquilenó“ es un enlace covalente.

15

Bajo el concepto „(C₁-C₄)-alquilenó“ se entiende restos hidrocarburo cuya cadena de carbono es de cadena lineal o ramificada, y contiene 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), iso-propileno, iso-butileno, butileno o butileno terciario.

20 Alguno de estos restos alquilenó para el resto W unen el átomo de N en el anillo de imidazol con el resto X.

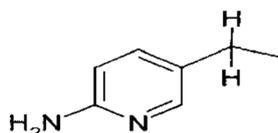
Bajo el concepto „(C₃-C₁₂)-cicloalquilo“ se entiende restos, como por ejemplo los monociclos, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano.

Bajo el concepto „(C₆-C₁₄)-arilo“ se entiende restos hidrocarburo aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos de (C₆-C₁₄)-arilo los restos indanilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, fenilo o tetrahidronaftalenilo. Los restos indanilo, tetrahidronaftalenilo, y en especial fenilo, son restos arilo preferentes.

25

Bajo el concepto „heterociclo aromático de cinco a trece eslabones“ se entiende sistemas cíclicos con 5 a 13 átomos de carbono, que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre. Son ejemplos de estos sistemas cíclicos los restos 2,3-dihidro-benzo[1,4], isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo y tienotiazolilo.

30



Se entiende por resto la 5-metilen-piridin-2-ilamina, estando unida la piridina al resto del compuesto de la fórmula I a través del resto metileno.

35 Anillos heterocíclicos preferentes son los restos isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y tienopiridina.

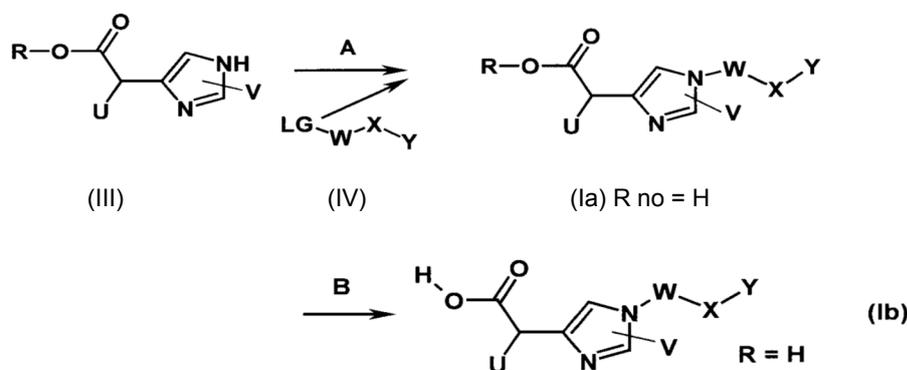
Los compuestos según la invención se pueden obtener según procedimientos bastante conocidos, o procedimientos aquí descritos.

En este caso, los grupos funcionales de los compuestos intermedios empleados, a modo de ejemplo grupos amino o carboxilo, como el resto -COOR en el compuesto de la fórmula I, se pueden enmascarar mediante grupos

5 protectores apropiados. Grupos protectores apropiados para funciones amino son, a modo de ejemplo, los grupos t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o ftaloilo, así como el grupo protector tritilo o tosilo. Grupos protectores apropiados para la función carboxilo son, a modo de ejemplo, alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores se pueden introducir y eliminar mediante técnicas bastante conocidas o aquí descritas (véase Green, T. W., Wutz, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2ª ed., Wiley-Interscience, o Kocienski, P., Protecting Groups (1994), Thieme). El concepto grupo protector puede comprender también correspondientes grupos protectores unidos a polímero. Los compuestos según la fórmula (I), enmascarados de tal manera, en la que, a modo de ejemplo, los grupos funcionales de los restos U, V, X o W pueden estar igualmente enmascarados en caso dado, aunque no sean activos en sí mismos desde el punto de vista farmacológico en caso dado, se pueden transformar en los compuestos con actividad farmacológica según la invención mediante metabolización, en caso dado tras administración en mamíferos.

15 La invención se refiere además a un procedimiento según la reivindicación 3 para la obtención de compuestos de la fórmula I y/o de una forma estereoisómera de compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales del compuesto de la fórmula I compatible desde el punto de vista fisiológico, siendo n = 0 en la fórmula I en cada caso. El compuesto de la fórmula I se puede obtener, por ejemplo, según el esquema 1, teniendo R, U, V, W, X e Y los significados indicados anteriormente, y representando LG un grupo saliente apropiado, como -Cl, -Br, -I, -O-tosilo u -O-mesilo:

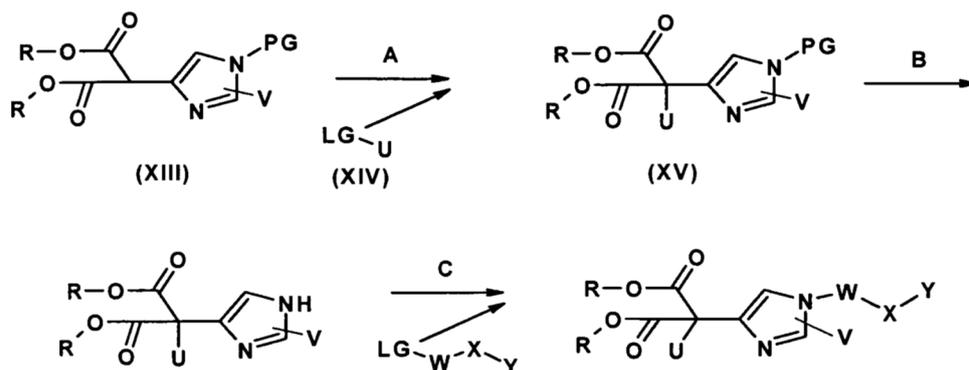
Esquema 1:

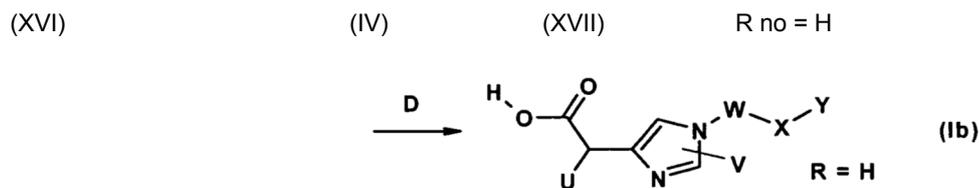


20 En un paso de procedimiento A, el compuesto de la fórmula III se disuelve en un disolvente polar aprótico, como dimetilformamida (DMF) o tetrahydrofurano (THF), se desprotona con una base apropiada, como hidruro sódico o hexametildisilazano de litio, y se hace reaccionar con compuestos de la fórmula IV. Los compuestos la obtenidos se pueden hacer reaccionar para dar los compuestos Ib con R = H en un paso de procedimiento B mediante disociación apropiada del grupo éster, no siendo R H (véase, por ejemplo, Kocienski, P. J., Protecting groups, Thieme 1994).

30 Un procedimiento alternativo para la obtención del compuesto de la fórmula I y/o de una forma estereoisómera del compuesto de la fórmula I y/o de una de sus sales del compuesto de la fórmula I compatibles desde el punto de vista fisiológico, siendo n = 0 en la fórmula I en cada caso, que está caracterizado porque el compuesto de la fórmula I se obtiene según el esquema 3, teniendo PG, R, U, V, W, X e Y los significados indicados anteriormente, y representando LG un grupo saliente apropiado, como -Cl, -Br, -I, -O-tosilo u -O-mesilo:

Esquema 3





5 En un paso de procedimiento A, el compuesto de la fórmula XIII se disuelve en un disolvente polar aprótico, como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF), se desprotona con una base apropiada, como carbonato de cesio, hidruro sódico o hexametildisilazano de litio, y se hace reaccionar con compuestos de la fórmula XIV. El paso de procedimiento B comprende la eliminación del grupo protector imidazol PG en la fórmula XV según procedimientos habituales en la bibliografía para dar compuestos de la fórmula XVI. En un paso de procedimiento C, el compuesto de la fórmula XVI se disuelve en un disolvente polar aprótico, como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF), se desprotona con una base apropiada, como carbonato de cesio, hidruro sódico o hexametildisilazano de litio, y se hace reaccionar con compuestos de la fórmula IV. El paso de procedimiento D comprende la disociación de éster y la descarboxilación según procedimientos habituales en la bibliografía, por ejemplo mediante calentamiento en ácidos o hidróxidos acuosos.

15 La síntesis de compuestos de la fórmula III se puede efectuar sobre la base del procedimiento indicado en J. Med. Chem. 2003, 46, 5294-5297. La obtención de los compuestos de la fórmula IV se efectúa según procedimientos conocidos y se puede efectuar, a modo de ejemplo, sobre la base de los métodos descritos en Ewing, William R. et al. PCT Int. Appl. (2001), 460 pp. WO 0107436 A2 o en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4191-4195. Se puede obtener 2-bromometil-6-cloro-tieno[2,3-b]piridina a partir de 6-cloro-tieno[2,3-b]piridin-2-carbaldehído descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1981, 9, 2509-17, según el anterior procedimiento.

20 Las reacciones se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida. En general se trabaja a presión normal.

25 Como disolvente para los pasos de procedimiento (A) y (B) en el esquema 1, así como para los pasos de procedimiento (D) y (F) en el esquema 2, y (A) y (C) en el esquema 3, son apropiados disolventes orgánicos. A estos pertenecen, a modo de ejemplo, éteres, como dioxano, THF o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos, como ciclohexano, benceno, tolueno o xileno, compuestos nitroaromáticos, como nitrobenzono, amidas de ácido carboxílico, como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos, como dimetilsulfóxido, nitrilos alifáticos, como acetonitrilo, u otros disolventes, como N-metilpirrolidona. Los disolventes preferentes para (B) en el esquema 3 son alcoholes alifáticos inferiores, como metanol o etanol. Para el paso (G) y (D) en el esquema 3 entran en consideración mezclas de disolventes acuosas que contienen ácido. Del mismo modo es posible aplicar mezclas de los disolventes citados en cada caso.

30 Como bases para los pasos de procedimiento (A) y (B) en el esquema 1 y (A) y (C) en el esquema 3 son apropiadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A éstas pertenecen preferentemente carbonatos alcalinos y alcalinotérreos, como carbonato de sodio, potasio o calcio, hidruros alcalinos, como hidruro sódico, amidas, como bis(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio, aminas orgánicas, como piridina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina, etildiisopropilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno (DBN) o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU), o compuestos organometálicos, como butillitio o fenillitio. Son especialmente preferentes hidruro sódico, bis(trimetilsilil)amida de litio y trietilamina.

35 Un compuesto de la fórmula I obtenido según el esquema 1, u otro precursor de la fórmula I apropiado, que se presenta en formas enantiómeras debido a su estructura química, se puede separar en los enantiómeros puros mediante formación de sales con ácidos o bases enantiómeros puros, cromatografía en fases estacionarias quirales, o derivatización por medio de compuestos quirales enantiómeros puros, como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de este modo, y eliminación de los grupos auxiliares quirales en los enantiómeros puros (procedimiento b), o el compuesto de la fórmula I obtenido según el esquema 1 se puede aislar en forma libre, o en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, en sales compatibles desde el punto de vista fisiológico (procedimiento d).

40 En el paso de procedimiento c), el compuesto de la fórmula I, en tanto se presente como mezcla de diastereómeros o enantiómeros, o se produzca en la síntesis seleccionada como sus mezclas, se separa en los estereoisómeros puros, mediante cromatografía en un material soporte, en caso dado quiral, o, en tanto el compuesto racémico de la fórmula I sea apto para la formación de sales, mediante cristalización fraccionada de las sales diastereómeras formadas con una base o ácido ópticamente activo como sustancia auxiliar. Como fases estacionarias quirales para

la cromatografía en capa fina o en columna de enantiómeros son apropiados, por ejemplo, soportes de gel de sílice modificados (las denominadas fases de Pirkle), así como hidratos de carbono de peso molecular elevado, como triacetilcelulosa. Para fines analíticos, tras correspondiente derivatización conocida por el especialista, también son aplicables métodos cromatográficos de gases en fases estacionarias quirales. Para la separación enantiomérica de ácidos carboxílicos racémicos, con una base ópticamente activa, por regla general bases adquiribles comercialmente, como (-)-nicotina, (+)- y (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina y L- y D-arginina, se forman las sales diastereómeras de diferente solubilidad, se aíslan los componentes menos solubles como producto sólido, se separa el diastereómero más soluble de las aguas madre, y se obtienen los enantiómeros puros a partir de las sales diastereómeras obtenidas de este modo. En principio del mismo modo se pueden transformar los compuestos racémicos de la fórmula I, que contienen un grupo básico, como un grupo amino, con ácidos con actividad óptica, como ácido (+)canfo-10-sulfónico, ácido D- y L-tartárico, ácido D- y L-láctico, así como ácido (+) y (-)-amigdálico. También se pueden transformar compuestos quirales, que contienen funciones alcohol o amina, con aminoácidos correspondientemente activados, o en caso dado N-protegidos, enantiómeros puros, en los correspondientes ésteres o amidas, o a la inversa se pueden transformar ácidos carboxílicos quirales con aminoácidos protegidos con carboxi enantiómeros puros en las amidas, o con ácidos hidroxicarboxílicos enantiómeros puros, como ácido láctico, en los correspondientes ésteres quirales. A continuación se puede utilizar la quiralidad del resto aminoácido o alcohol introducido en forma enantiómera pura para la separación de isómeros, efectuándose una separación de diastereómeros ahora presentes mediante cristalización o cromatografía en fases estacionarias apropiadas, y después disociar de nuevo la parte de la molecular quiral arrastrada por medio de métodos apropiados.

Además, en algunos de los compuestos según la invención resulta la posibilidad de emplear productos de partida diastereómeros o enantiómeros puros para la obtención de las estructuras de esqueleto. De este modo se pueden emplear también otros procedimientos, o procedimientos simplificados, para la purificación de los productos finales. Estos productos de partida se obtuvieron previamente en forma enantiomérica o diastereómera pura según procedimientos conocidos por la bibliografía. Esto puede significar en especial que en la síntesis de estructuras de esqueleto se emplean procedimientos enantioselectivos, o bien se lleva a cabo una separación de enantiómeros (o diastereómeros) en una etapa de síntesis temprana, y no sólo en la etapa de productos finales. Del mismo modo se puede efectuar una simplificación de las separaciones procediéndose en dos o más etapas.

Los productos ácidos o básicos del compuesto de la fórmula I se pueden presentar en forma de sus sales o en forma libre. Son preferentes sales compatibles desde el punto de vista farmacológico, a modo de ejemplo sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, como hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, hemisulfatos, todos los posibles fosfatos, así como sales de aminoácidos, bases naturales o ácidos carboxílicos. La obtención de sales compatibles desde el punto de vista fisiológico a partir de compuestos de la fórmula I aptos para la formación de sales, incluyendo su forma estereoisómera, según el paso de procedimiento c), se efectúa de modo conocido en sí. Los compuestos de la fórmula I forman sales alcalinas, alcalinotérreas estables, o sales amónicas, en caso dado substituidas, con reactivos básicos, como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcoholatos, así como amoniaco o bases orgánicas, a modo de ejemplo trimetil- o trietilamina, etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, trometamol, o también aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina. En tanto los compuestos de la fórmula I presenten grupos básicos, también se pueden obtener sales de adición de ácido estables con ácidos fuertes. A tal efecto entran en consideración ácidos tanto inorgánicos, como también orgánicos, como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, semisulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerolfosfórico, láctico, málico, adípico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucurónico, palmítico o trifluoroacético.

La invención se refiere también a medicamentos caracterizados por un contenido eficaz en al menos un compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales del compuesto de la fórmula I compatibles desde el punto de vista fisiológico, y/o una forma, en caso dado estereoisómera, de compuesto de la fórmula I, junto con una sustancia soporte apropiada desde el punto de vista farmacéutico y compatible desde el punto de vista fisiológico, aditivo, y/u otras sustancias activas y auxiliares.

Debido a las propiedades farmacológicas, los compuestos según la invención son apropiados para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que son tratables mediante una inhibición de TAFIa. De este modo, los inhibidores de TAFIa son apropiados tanto para una aplicación profiláctica, como también para una aplicación terapéutica en el hombre. Son apropiados tanto para un tratamiento agudo, como también para una terapia de larga duración. Se pueden emplear inhibidores de TAFIa en pacientes que sufren de trastornos del bienestar o enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o modificaciones fibróticas.

A éstas pertenecen el infarto de miocardio, la angina de pecho, y todas las demás formas de síndrome coronario agudo, apoplejía, enfermedades vasculares periféricas, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, episodios embólicos o trombóticos ocasionados por arritmias cardíacas, episodios cardiovasculares, como restenosis tras revascularización, angioplastia e intervenciones similares, como implantes de stents y operaciones de bypass. Además se pueden emplear inhibidores de TAFIa en todas las intervenciones que conducen a un contacto de la sangre con superficies ajenas, a modo de ejemplo en pacientes de diálisis y pacientes con catéteres permanentes.

Se pueden emplear inhibidores de TAFIa para reducir el peligro de trombosis tras intervenciones quirúrgicas, como en operaciones de rodilla y cadera.

5 Los inhibidores de TAFIa son apropiados para el tratamiento de pacientes con coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros episodios intravasculares, que van acompañados de una inflamación. Además, los inhibidores de TAFIa son apropiados para la profilaxis y el tratamiento de pacientes con arteriosclerosis, diabetes y el síndrome metabólico, y sus consecuencias. Trastornos del sistema hemostático (a modo de ejemplo depósitos de fibrina) se implicaron en mecanismo que conducen a crecimiento de tumores y a metastatización de tumores, así como en enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas, como artritis reumatoide y artrosis. Los inhibidores de TAFIa son apropiados para la ralentización o inhibición de tales procesos.

10 Otras indicaciones para el empleo de inhibidores de TAFIa son modificaciones fibróticas de los pulmones, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respiratory distress syndrome (ARDS) y del ojo, como depósitos de fibrina tras operaciones oculares. Los inhibidores de TAFIa son apropiados también para la inhibición y/o el tratamiento de la cicatrización.

15 La aplicación de los medicamentos según la invención se puede efectuar mediante aplicación oral, por inhalación, rectal o transdérmica, o mediante inyección subcutánea, intraarticular, intraperitoneal o intravenosa. Es preferente la aplicación oral. Es posible un revestimiento con inhibidores de TAFIa de stents y otras superficies, que entran en contacto con sangre en el cuerpo.

20 La invención se refiere también a un procedimiento para la obtención de un medicamento que está caracterizado por que al menos un compuesto de la fórmula I se lleva a una forma de administración apropiada con un soporte apropiado desde el punto de vista farmacéutico y compatible desde el punto de vista fisiológico, y en caso dado otras sustancias activas, aditivos o sustancias auxiliares.

25 Formas de preparación sólidas o galénicas apropiadas son, a modo de ejemplo, granulados, polvos, grageas, comprimidos, (micro)cápsulas, supositorios, siropes, jugos, suspensiones, emulsiones, gotas o disoluciones inyectables, así como preparados con liberación de producto activo prolongada, en cuya obtención se emplean sustancias auxiliares habituales, como sustancias soporte, agentes explosivos, aglutinantes, de revestimiento, hinchamiento, deslizantes o lubricantes, saborizantes, edulcorantes y solubilizadores. Como sustancias auxiliares empleadas frecuentemente citense carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manita y otros azúcares, talco, proteína láctea, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, como aceite de hígado de bacalao, aceite de girasol, cacahuete o sésamo, polietilenglicol, y disolventes, como por ejemplo agua
30 estéril y alcoholes mono- o polivalentes, como glicerina.

Los preparados farmacéuticos se obtienen y se administran preferentemente en unidades de dosificación, conteniendo cada unidad como componente activo una determinada dosis de compuesto de la fórmula I según la invención. En el caso de unidades de dosificación sólidas, como comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios, esta dosis puede ascender a hasta 1000 mg, pero de modo preferente aproximadamente 50 a 300 mg, y en disoluciones de inyección en forma de ampolla hasta aproximadamente 300 mg, pero de modo preferente
35 aproximadamente 10 a 100 mg.

Para el tratamiento de un paciente adulto, de aproximadamente 70 kg de peso, según eficacia del compuesto según la fórmula I son indicadas dosis diarias de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de principio activo, de modo preferente aproximadamente 50 mg a 500 mg. No obstante, bajo ciertas circunstancias también pueden ser oportunas dosis diarias más elevadas o más reducidas. La administración de la dosis diaria se puede efectuar tanto mediante adición
40 única en forma de una unidad de dosificación aislada, o bien de varias unidades de dosificación reducidas, como también mediante adición múltiple de dosis subdivididas a determinados intervalos.

Los inhibidores de TAFIa se pueden administrar tanto como monoterapia, como también en combinación o junto con todos los antitrombóticos (anticoagulantes e inhibidores de agregación de plaquetas), trombolíticos (activadores de plasminógeno de cualquier tipo), otras sustancias con eficacia profibrinolítica, reductores de la presión sanguínea, reguladores del azúcar en sangre, reductores de lípidos y antiarrítmicos.
45

Ejemplos

Por regla general se determinan los productos finales mediante métodos de espectroscopía de masas (FAB-ESI-MS) y ¹H-NMR, en cada caso se indica el pico principal o ambos picos principales. Datos de temperatura en grados Celsius, rto. significa rendimiento, RT o t.a. significa temperatura ambiente (21°C a 24°C), i. v. Representa en vacío. Las abreviaturas empleadas se explican o corresponden a las convenciones habituales.
50

Si no se indica lo contrario, los análisis de LC/MS se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones.

Método A: columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, material de empaquetadura 4 µm, eluyente: CH₃CN + 0,05% ácido trifluoroacético (TFA): H₂O + 0,05% TFA, gradiente: 5:95 (0 min) tras 95:5 (2,5 min) tras 95:5 (3,0 min), flujo: 1,3 mL/min., temperatura: 30 °C.

5 Método B: columna: YMC Jsphere 33x2,1 mm, material de empaquetadura 4 µm, eluyente: CH₃CN + 0,05% TFA: H₂O + 0,05% TFA, gradiente: 5:95 (0 min) tras 95:5 (3,4 min) tras (4,4 min), flujo: 1 mL/min, temperatura: 30 °C.

10 En tanto no se indique lo contrario, se llevaron a cabo separaciones cromatográficas en gel de sílice con mezclas de acetato de etilo/heptano como eluyente. Separaciones preparativas en gel de sílice en fase inversa (RP) (HPLC), en tanto no se indique lo contrario, se llevaron a cabo bajo las siguientes condiciones: columna Merck Hibar RT 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5µm, fase móvil A: H₂O + 0,1% TFA, fase B: 80% acetonitrilo + 0,1% de TFA, flujo 25 ml/min, 0-7 min 100% A, 7-22 min a un 100% B, 22-30 min 100% B, 30-33 min a un 100% de A, 33-35 min 100% de A.

La evaporación de disolventes se efectuó generalmente bajo presión reducida a 35°C hasta 45°C en el evaporador rotatorio.

Ejemplo 1

15 **Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

a) 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de metilo trifluoroacetato

20 Se mezcló una disolución de 0,300 g (1,218 mmol) de 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)-propionato de metilo en 5 mL de dimetilformamida absoluta (DMF) bajo argón con 0,032 g (1,340 mmol) de hidruro sódico, y se agitó 30 min a RT. A continuación se añadió 0,339 g (1,218 mmol) de 3-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol, se agitó 3 h más a RT, y se concentró la mezcla de reacción por evaporación. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa. La liofilización de fracciones de valor proporcionó el compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético. Rto. 0,450 g (66%).

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

25 **b) Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

30 Una disolución constituida por 0,45 g (0,81 mmol) de 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de metilo en 10 mL de ácido clorhídrico semiconcentrado se agitó 1 h a 90 °C. Tras el enfriamiento se concentró por evaporación y el producto crudo se purificó a través de HPLC preparativa. La liofilización de fracciones de valor proporcionó el compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético. Rendimiento 0,35 g (80%).

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

Ejemplo 2

35 **Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

a) 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propionato de metilo

40 Se mezcló una disolución de 0,400 g (1,624 mmol) de 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)-propionato de metilo en 15 mL de DMF absoluto bajo argón con 0,041 g (1,624 mmol) de hidruro sódico, y se agitó 30 min a RT. A continuación se añadió 0,387 g (1,624 mmol) de 3-bromometil-5-fenil-isoxazol hinzu, se agitó 3 h más a RT y se concentró la mezcla de reacción por evaporación. El residuo se absorbió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró por evaporación. El producto crudo se cromatografió en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol/ácido acético/agua 90:10:1:1). La liofilización de fracciones de valor proporcionó el compuesto del título como acetato Rto. 0,600 g (80%).

LC/MS: R_t = 1,1 min, [M+H]⁺ = 404 (método B).

b) Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

Se mezcló una disolución de 0,564 g (1,216 mmol) de compuesto del ejemplo 2a) en 45 mL de THF/metanol (2:1, v/v) con 6,1 mL (6,1 mmol) de disolución de hidróxido de litio 1M y se calentó 2h a 50 °C erwärmt. Los disolventes orgánicos se separaron por destilación, y el residuo se purificó a través de una HPLC preparativa. La liofilización de fracciones de valor proporcionó el compuesto del título como sal de ácido trifluoracético. Rendimiento 0,314 g (51%).

LC/MS: $R_t = 1,08$ min, $[M+H]^+ = 390$ (método A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ

[ppm] = 13,7 (s, br, 1H), 8,89 (s, br, 1H), 8,03 (s, br, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H).

Ejemplo 3 (no según la invención)**10 Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-tiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 5-bromometil-2-(5-cloro-tiofen-2-il)-tiazol.

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

Ejemplo 4 (no según la invención)**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(6-cloro-tieno[2,3-b]piridin-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-bromometil-6-cloro-tieno[2,3-b]piridina.

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

Ejemplo 5**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-bromometil-5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol.

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

30 Ejemplo 6 (no según la invención)**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3-metil-butil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-bromometil-5-(3-metil-butil)-isoxazol.

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

Ejemplo 7**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-bromometil-5-(5-cloro-tiofen-2-il)-[1,3,4]tiadiazol.

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

Ejemplo 8

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-clorometil-5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol.

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

Ejemplo 9 (no según la invención)

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

15 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-terc-Butil-5-clorometil-[1,3,4]tiadiazol.

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

20 Ejemplo 10

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-clorometil-5-(4-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 11

30 Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-clorometil-5-(3-trifluormetil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 12

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-clorometil-5-ciclopropil-[1,3,4]-tiadiazol.

LC/MS: $R_t = 0,62$ min, $[M+H]^+ = 371$ (método A). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ [ppm] = 13,8 (s, br, 1H), 8,59 (s, br, 1H), 8,00 (s, br, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,99 (m, 2H).

Ejemplo 13

5 **Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-clorometil-5-fenil-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 14

15 **Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[3-(3,4-dimethoxy-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 5-clorometil-3-(3,4-dimethoxy-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 15

20 **Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[3-(4-methoxy-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-clorometil-5-(4-methoxy-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 16

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[3-(4'-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 5-clorometil-3-(4-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 17

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[3-(4'-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico

35 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 5-clorometil-3-(4-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 18 (no según la invención)**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-isoxazol-3-il-metil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

5 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-bromometil-5-(2-metil-tiazol-4-il)-isoxazol.

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

Ejemplo 19**10 Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-il-metil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-bromometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-isoxazol.

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

Ejemplo 20**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 5-clorometil-3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 21**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-metil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

25 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-bromometil-5-fenil-[1,3,4]tiadiazol.

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

30 Ejemplo 22**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il-metil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 2-bromometil-5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol.

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

Ejemplo 23**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metil]-1H-imidazol-4-il}-**

propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-clorometil-5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol.

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

Ejemplo 24**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

10 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-bromometil-5-tiofen-2-isoxazol.

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

Ejemplo 25 (no según la invención)**15 Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 5-(terc-butil)-3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol.

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

Ejemplo 26**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-{3-[4-(4-cloro-benziloxy)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil}-1H-imidazol-4-il)-propiónico**

25 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-[4-(4-cloro-benziloxy)-fenil]-5-clorometil-[1,2,4]oxadiazol.

LC/MS: $R_t = 1,36$ min, $[M+H]^+ = 371$, muestra de cloro, (método A).

Ejemplo 27 (no según la invención)**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

30 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 4-bromo-tiofen-2-ilmetilo.

LC/MS: $R_t = 0,80$ min, $[M+H]^+ = 407$, muestra de bromo (método A).

Ejemplo 28 (no según la invención)**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

35 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de 3-bromometil-5-metil-isoxazol.

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

Ejemplo 29

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(4-fenil-5-trifluormetil-tiofen-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 4-fenil-5-trifluormetil-tiofen-2-ilmetilo.

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

5 Ejemplo 30**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato-5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

LC/MS: $R_t = 1,11$ min, $[M+H]^+ = 468$, muestra de bromo (método A).

10 Ejemplo 31**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-p-tolil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-metil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

15 Ejemplo 32**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-[2-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-il]-etil]-1H-imidazol-4-il)-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de tolueno-4-sulfonato de 2-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-il]-etilo.

LC/MS: $R_t = 1,05$ min, $[M+H]^+ = 444$, muestra de cloro (método A).

20 Ejemplo 33**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-isobutil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-isobutil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

25 Ejemplo 34**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetilo.

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

30 Ejemplo 35**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclobutil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-ciclobutil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetilo.

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

Ejemplo 36

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

- 5 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-ciclopropil-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 37

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclohexil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

- 10 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-ciclohexil-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 38

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-ciclohexil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico

- 15 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-ciclohexil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetilo.

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

Ejemplo 39 (no según la invención)

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(3-metil-butil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico

- 20 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(3-metil-butil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetilo.

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

Ejemplo 40

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclobutil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

- 25 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato 5-ciclobutil-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 41

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-fluor-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico

- 30 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-fluor-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 42

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-benzil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-benzil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

5 Ejemplo 43**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-terc-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-terc-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

10 Ejemplo 44**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-terc-butil-2,6-dimetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-terc-butil-2,6-dimetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

15 LC/MS: $R_t = 1,34$ min, $[M+H]^+ = 474$ (método A).

Ejemplo 45**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

20 LC/MS: $R_t = 1,05$ min, $[M+H]^+ = 424$, muestra de cloro (método A).

Ejemplo 46**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-sec-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato 5-(4-sec-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 47**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-indan-5-il-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-indan-5-il-isoxazol-3-ilmetilo.

30 LC/MS: $R_t = 1,15$ min, $[M+H]^+ = 430$ (método A).

Ejemplo 48**Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-ciclopentil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-ciclopentil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

LC/MS: $R_t = 1,30$ min, $[M+H]^+ = 458$ (método A).

Ejemplo 49

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-isopropil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

5 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-isopropil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

LC/MS: $R_t = 1,21$ min, $[M+H]^+ = 432$ (método A).

Ejemplo 50

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

10 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 51

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-ciclohexil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

15 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-ciclohexil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 52

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

20 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-isoxazol-3-ilmetilo.

LC/MS: $R_t = 1,23$ min, $[M+H]^+ = 444$ (método A).

Ejemplo 53

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-propil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

25 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-propil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 54

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-fenetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

30 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoracético a partir de metanosulfonato de 5-(4-fenetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetilo.

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

Ejemplo 55

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico

5 El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 2 como sal de ácido trifluoroacético a partir de metanosulfonato de 5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-isoxazol-3-ilmetilo. LC/MS: $R_t = 0,87$ min, $[M+H]^+ = 448$ (método A).

Ejemplo 56**(S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-clorotiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de etilo**

10 Se mezcló una disolución de 5,0 g (19,21 mmol) de ácido 3-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1H-imidazol-4-il)-propiónico en 200 mL de DMF absoluto bajo argón con 0,485g (al 60% en aceite mineral, 19,21 mmol) de hidruro sódico. Se agitó 30 min a RT, después se añadió 5,643g (19,21 mmol) de metanosulfonato de 5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetilo y se agitó de nuevo 3 h a RT. La mezcla de reacción se concentró por evaporación bajo presión reducida, y el residuo obtenido se cromatografió en gel de sílice con $CH_2Cl_2/MeOH/agua/ácido$ acético 90:10:1:1. Se obtuvo dos fracciones que contenían producto, que se purificaron a través de HPLC preparativa. Las fracciones de valor se reunieron y se liofilizaron. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación. El material obtenido de este modo (3,7g) 15 se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H/55, 250x4,6mm, flujo 1mL/min, eluyente heptano: i-propanol : metanol 3:1:1+0,1% de TFA). 0,1g (218 μmol) del producto obtenido se disolvieron en 5 mL de agua/ácido acético (1:1) y se liofilizaron (0,108 g, 95%).

LC/MS: $R_t = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 458$, muestra de cloro (método A).

20 HPLC quiral: $R_t = 5,312$ min.

Ejemplo 57**(R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-clorotiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de etilo**

El compuesto del título se obtiene como segundo enantiómero en la obtención del ejemplo 56.

LC/MS: $R_t = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 458$, muestra de cloro (método A).

25 HPLC quiral: $R_t = 8,443$ min.

Ejemplo 58**Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

30 Se agitó una disolución de 0,11 g (0,24 mmol) de (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-clorotiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propionato de etilo en 2 mL de ácido clorhídrico semiconcentrado 24 h a RT. La mezcla de reacción se liofilizó y se purificó a través de HPLC preparativa. Las fracciones de valor obtenidas se reunieron y se liofilizaron con 2 equivalentes (eq) de HCl 1N (1 x) y con 1 eq de HCl 1 N y agua (1x). Se obtuvo 0,077g (69%) de compuesto del título como hidrocloreuro.

LC/MS: $R_t = 1,07$ min, $[M+H]^+ = 430$, muestra de cloro (método A).

Ejemplo 59**35 Ácido (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-chlor-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico**

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 58 como hidrocloreuro.

LC/MS: $R_t = 1,02$ min, $[M+H]^+ = 430$, muestra de cloro (método A).

Ejemplo 60 (no según la invención)**Ácido 6-amino-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-hexanoico**

a) 2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-il]-malonato de dietilo

Se disolvió una disolución de 1,000 g (3,243 mmol) de [1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-il]-acetato de etilo en 20 mL de THF y se enfrió a 0°C. En el intervalo de 10 min se añadieron gota a gota 3,567 mL de bis(trimetilsilil)amida de litio (3,567 mmol, 1 M en THF). Se agitó adicionalmente 30 min a 0°C, se añadió entonces 350 µL (3,567 mmol) de cianoformiato de etilo y se agitó adicionalmente 2 h a RT. La mezcla de reacción se extinguió con disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación. Cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1:1) proporciona el compuesto del título (0,390 g, 32%).

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

10 b) 2-(4-terc-butoxycarbonilamino-butyl)-2-[1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-il]-malonato de dietilo

Se mezcló una disolución de 4,0 g (10,51 mmol) de 2-[1-(tolueno-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-il]-malonato de dietilo en 67 mL de DMF wurde con 13,7 g (42,0 mmol) de carbonato de cesio y 3,24 g (11,56 mmol) de bromuro de 4-(t-butiloxycarbonil-amino)-butilo y se agitó 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación bajo presión reducida, el residuo se absorbió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación. Cromatografía en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1 : 1) proporciona el compuesto del título (4,21 g, 73 %).

LC/MS: R_t = 2,08 min, [M+H]⁺ = 552, (método A).

c) 2-(4-terc-butoxycarbonilamino-butyl)-2-(1H-imidazol-4-il)-malonato de dietilo

Se disolvió 4,2 g (7,61 mmol) de 2-(4-terc-butoxycarbonilamino-butyl)-2-[1-(toluol-4-sulfonyl)-1H-imidazol-4-il]-malonato de dietilo en 190 mL de metanol, y se agitó con 4,66 g (30,45 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol durante 1 h a RT. La mezcla de reacción se concentró por evaporación bajo presión reducida, y el residuo se cromatografió en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 9:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron por evaporación, el aceite obtenido se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación. Se obtuvo 2,14 g (71%) de compuesto del título.

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

d) 2-(4-terc-butoxycarbonilamino-butyl)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-malonato de dietilo

Se calentó una disolución de 0,60 g (1,51 mmol) de 2-(4-terc-butoxycarbonilamino-butyl)-2-(1H-imidazol-4-il)-malonato de dietilo en 12 mL de DMF con 1,97 g (6,04 mmol) de carbonato de cesio y 0,29 g (1,66 mmol) de 2-clorometil-5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol durante 2 h a 75°C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación bajo presión reducida, el residuo se absorbió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró por evaporación. Purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH:agua:ácido acético 95:5:0,5:0,5) proporcionó 0,145 g (18%) de compuesto del título.

LC/MS: R_t = 1,40 min, [M+H]⁺ = 536, (método A).

35 e) Ácido 6-amino-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-hexanoico

Se suspendió 0,140 g (261 µmol) de 2-(4-terc-butoxycarbonilamino-butyl)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-malonato de dietilo en 10 mL de ácido clorhídrico semiconcentrado, y se calentó durante 8 h bajo agitación a 95 °C. La mezcla de reacción se concentró por evaporación bajo presión reducida, se purificó mediante HPLC preparativa, y las fracciones que contenían producto se liofilizaron una vez tras absorción en 2,5 eq de ácido clorhídrico 1 N, y una vez tras absorción en agua. El preparado se purificó de nuevo a continuación a través de HPLC preparativa, y las fracciones que contenían producto se liofilizaron. Se obtuvo 35 mg (32 %) de compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético.

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

Ejemplo 61**45 Ácido 3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico**

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 60.

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

Ejemplo 62 (no según la invención)

Ácido 3-(4-amino-ciclohexil)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

5 Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 60.

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

Ejemplo 63 (no según la invención)

Ácido 3-(4-amino-ciclohexil)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]thiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico

Se obtuvo el compuesto del título análogamente al ejemplo 60.

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

Ejemplos farmacológicos

15 Las sustancias obtenidas se analizaron respecto a inhibición de TAFIa con el Actichrome Plasma TAFI Activity Kit de la firma American Diagnostica (Pr.Nr. 874). En este caso se añadieron a 1 μ l de disolución de sustancia en DMSO 5 mM 29 μ L de tampón de ensayo (Hepes 20 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4) y 10 μ L de TAFIa (American Diagnostica Pr.Nr. 874TAFIA; 2.5 /ml), y se incubó 15 minutos a temperatura ambiente en una placa de microtitración de 96 pocillos. La reacción enzimática se inició mediante adición de 10 μ L de TAFIa "agente de maduración" (diluido previamente con agua 1:2). El desarrollo en el tiempo de la reacción se siguió a 420 nm en un lector de placas de microtitración (SpectraMax plus 384; firma Molecular Devices) durante 15 minutos.

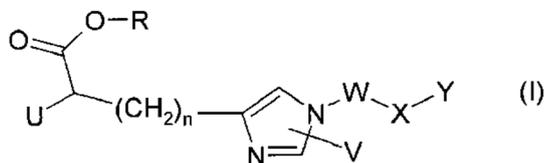
20 La IC_{50} se calculó a partir de los valores promediados (doble determinación) de una serie de dilución de la sustancia con ayuda del software Grafit 4 (Erithacus Software, UK). La tabla 1 muestra los resultados.

Tabla 1:

Compuesto del ejemplo	Ensayo de actividad enzimática de TAFIa	Compuesto del ejemplo	Ensayo de actividad enzimática de TAFIa
	IC_{50} [micro M]		IC_{50} [micro M]
1	0,041	15	0,223
3	0,326	17	0,745
5	0,104	18	0,326
8	0,041	22	0,078
9	0,169	46	0,003
10	0,258	58	0,004
12	0,030	61	0,026

REIVINDICACIONES

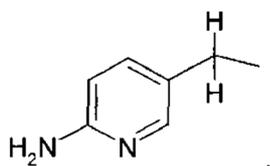
1.- Compuesto de la fórmula I



5 y/o todas las formas estereoisómeras de compuesto de la fórmula I y/o mezclas de estas formas en cualquier proporción, y/o una sal del compuesto de la fórmula I compatible desde el punto de vista fisiológico, representando

U $-(C_1-C_4)$ -alquileo-Z, y

U y Z conjuntamente el resto



10 y no estando substituida, o estando substituida por metilo o etilo la parte piridilo en el resto, representando

n cero,

R un átomo de hidrógeno o $-(C_1-C_4)$ -alquilo, o

V 1) átomo de hidrógeno,

2) $-(C_1-C_3)$ -alquilo, o

15 3) flúor, cloro o bromo,

W $-(C_1-C_3)$ -alquileo,

X un heterociclo aromático de cinco a trece eslabones, siendo el heterociclo seleccionado a partir del grupo isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienopiridina o tienilo, y siendo el heterociclo no substituido o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1,

Y

1) $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo, siendo cicloalquilo no substituido, o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1,

25 2) $-(C_6-C_{14})$ -arilo, siendo seleccionado arilo a partir del grupo indanilo, naftilo, fenilo o tetrahidronaftalenilo, siendo arilo no substituido o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1, o

30 3) heterociclo, siendo seleccionado heterociclo a partir del grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienopiridina o tienilo, y siendo heterociclo no substituido o mono-, di- o trisubstituido, independientemente entre sí, por R1, y

R1 flúor, cloro, bromo, $-(C_1-C_4)$ -alquilo, $-(C_0-C_4)$ -alquilen-fenilo, $-O-CH_3$, $-O-(C_1-C_4)$ -alquilen-fenilo, siendo fenilo no substituido o mono- o disubstituido por flúor, cloro, bromo u $-O-(C_1-C_4)$ -alquilo, $-(C_3-C_6)$ -cicloalquilo o $-CF_3$.

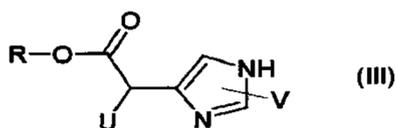
35 2.- Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto es

- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- 5 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}- propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 10 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4'-isopropil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4'-terc-butil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3,4-dicloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- 15 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-tiofen-2-il-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 20 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-{3-[4-(4-cloro-benziloxy)-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil]-1H-imidazol-4-il)-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(4-fenil-5-trifluorometil-tiofen-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-bromo-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-p-tolil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 25 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(1-{2-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-il]-etil}-1H-imidazol-4-il)-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-{1-[5-(4-isobutil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il}-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclobutil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- 30 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclohexil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclohexil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,

- ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclobutil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-fluor-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-benzil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-terc-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 5 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-terc-butil-2,6-dimetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(2-cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-sec-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-(5-indan-5-il-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-ciclopentil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 10 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-isopropil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-butil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-ciclohexil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-propil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 15 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(4-fenetil-fenil)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propionato de etilo,
 (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propionato de etilo,
 ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 20 ácido (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[1-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-1H-imidazol-4-il]-propiónico,
 ácido 3-(6-amino-5-metil-piridin-3-il)-2-[1-(5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-propiónico.

3.- Procedimiento para la obtención del compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III



25 teniendo R, U y V tienen los significados citados en el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1,

con un compuesto LG-W-X-Y, teniendo W, X e Y los significados citados en el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, y representando LG un grupo saliente de la serie -Cl, -Br, -I, -O-tosilo u -O-mesilo, para dar un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, no siendo R un átomo de hidrógeno, o

30 se transforma el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, no siendo R un átomo de hidrógeno, mediante disociación del éster, en un compuesto de la fórmula I, significando R un átomo de hidrógeno, o

- 5 b) se separa un compuesto de la fórmula I obtenido según el procedimiento a), o un precursor de la fórmula I apropiado, que se presenta en formas enantiómeras debido a su estructura química, mediante formación de sales con ácidos o bases de pureza enantiomérica, cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantiómeros puros, como aminoácidos, separación de los diastereómeros obtenidos de este modo, y disociación de los grupos auxiliares quirales, en los enantiómeros puros, o
- c) se aísla en forma libre el compuesto de la fórmula I obtenido según el procedimiento a) o b), o, en el caso de presencia de grupos ácidos o básicos, se transforma en sales compatibles desde el punto de vista fisiológico.
- 10 4.- Medicamento caracterizado por un contenido eficaz en al menos un compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 o 2 junto con una sustancia soporte, aditivo apropiado desde el punto de vista farmacéutico y compatible desde el punto de vista fisiológico y/u otros productos activos y auxiliares.
- 5.- Empleo del compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 o 2 para la obtención de un medicamento para la profilaxis, prevención secundaria y terapia de todas aquellas enfermedades que van acompañadas de trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o modificaciones fibróticas.
- 15 6.- Empleo según la reivindicación 5, caracterizado porque se trata de infarto de miocardio, angina de pecho y otras formas de síndrome coronario agudo, apoplejía, enfermedades vasculares periféricas, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, episodios embólicos o trombóticos ocasionados por arritmias cardiales, episodios cardiovasculares, como restenosis tras revascularización y angioplastia, e intervenciones similares, como implantes de stents y operaciones de bypass, o la reducción del peligro de trombosis tras intervenciones quirúrgicas, como en
- 20 operaciones de rodilla y cadera, o la coagulación intravascular diseminada, sepsis y otros episodios intravasculares, que van acompañados de una inflamación, arteriosclerosis, diabetes, y el síndrome metabólico y sus consecuencias, crecimiento de tumores y metastatización de tumores, enfermedades articulares inflamatorias y degenerativas, como artritis reumatoide y artrosis, trastornos del sistema hemostático, como depósitos de fibrina, modificaciones fibróticas del pulmón, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, respiratory distress syndrom o depósitos de fibrina del ojo tras operaciones oculares, o inhibición y/o el tratamiento de la cicatrización.

25