

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

46 48

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00374640 C333231
Fecha (R.D.): 2003-12-25 16:40:29
Trámite : C32 PATENTES D I RESISTIVA/ 329 C333231
Dependencia: 8220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 4

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para
"BIBLIOTECA DE SUSTANCIAS QUE CONTIENE IMIDAZO-5-IL-
AMINAS BICICLICAS Y/O IMIDAZO 3-IL-AMINAS BICICLICAS.
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE ESTA
BIBLIOTECA DE SUSTANCIAS, Y USO DE SUSTANCIAS DE
ESTA BIBLIOTECA PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR".-Clase
A.61.-Expediente número 00-074.640.-

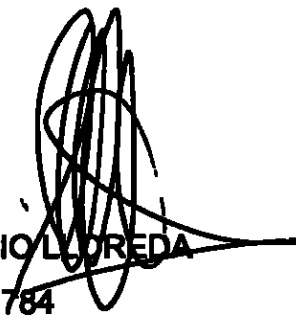
1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 2 de Octubre de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado respecto de la cual reclamo prioridad, a saber la solicitud alemana número 19948434.1 de 8 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial No. 7946 correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de las legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud alemana número 19948434.1 de 8 de Octubre de 1999.

- 49 49
3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES**

CERTIFICA

Que al revisar los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIACA DE HERBER** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL ESPANOL ALEMAN** según resolución No. 599 del 17 de marzo de 1978

En la anterior certificación se expide a solicitud de **LUZ ARRIACA DE HERBER** quien se identificó con cédula de extranjería No. 234567 expedida en Bogotá

Dada en Santa Fe de Bogotá D. C. a los veintisiete días del mes de febrero de 1997

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA, D. C. 23 FEB 1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA, D. C. 23 FEB 1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

En Registro 84 del Circulo de Bogotá
TESTIFICA: Que lo presente copia
Columpia enmendada con el original
25 JUL 1997
BUCILIO

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente

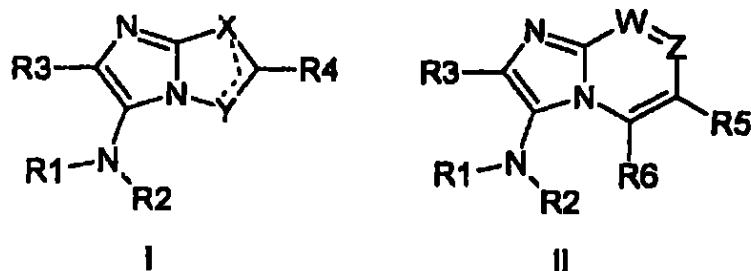
Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

199 48 434.1

FBI

Reivindicaciones

1. Biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-amina
bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la
fórmula general I o II, respectivamente,



en las cuales

R^1 representa $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, fenilo eventualmente sustituido, C_4-C_8 -cicloalquilo, CH_2CH_2R ($R=4$ -morfolino), 1,1,3,3-tetrametilbutilo, o CH_2R^a , representando R^a hidrógeno, C_1-C_8 alquilo (ramificado o no ramificado), $CO(OR')$ (con $R' = C_1-C_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado)) o $PO(OR'')_2$ (con $R'' = C_1-C_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado)) o $Si(R^xR^yR^z)$ (en donde R^x , R^y y R^z representan independientemente entre sí C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_4-C_8 -cicloalquilo o fenilo),

51 83

R^2 representa hidrógeno, COR^b , en donde R^b representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_3-C_8 -cicloalquilo, $CH_2CH_2CO(OR')$ (en donde R' representa C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo, 2-naftilo, eventualmente sustituido, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo, CH_2R^c , representando R^c hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado) o fenilo eventualmente sustituido, $CH_2CH_2R^d$, representando R^d fenilo eventualmente sustituido o $CONHR^e$, en donde R^e representa fenilo,

R^3 representa C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), C_3-C_8 -cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, quinolina, antraceno, fenantreno, benzotiofeno, benzofurfurilo, pirrol eventualmente sustituido, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, furfurilo eventualmente sustituido o tiofeno eventualmente sustituido,

RECEIVED
FBI
FEB 11 1964
FBI - NEW YORK

52
54

X representa CR^7 , N o S; y Y en caso que X signifique S, representa CR^8 o N y en todos los demás casos representa N,

W representa CR^9 o N y Z representa CR^{10} o N siempre que W y Z no representen simultáneamente N,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), flúor, cloro, bromo, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , en donde R^f representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o fenilo eventualmente sustituido, SR^g , representando R^g hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, piridina, bencilo o fluorenilo, OR^h , representando R^h C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo eventualmente sustituido o $CO(OR')$ $R' = C_1-C_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado)), $CO(OR')$ o $(CH_2CO(OR'))$, en donde R' tiene el significado arriba indicado o representa un grupo fenilo eventualmente sustituido o en el caso de sustancias de la fórmula general I, R^4 y R^8 representan en juntos un puente $CR^i-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^i-CH=CH=$, en donde R^i representa H, F, Cl, Br, I o C_1-C_8 -alquilo (ramificado o

53 65

no ramificado), o en el caso de sustancias de la fórmula general II, en donde W representa CR^9 y Z representa CR^{10} , R^5 y R^6 representan juntos un puente $=CR^j-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^i-CH-CH=$ en donde R^j representa H, F, Cl, Br, I, OH o C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado) y R^i tiene el significado arriba indicado.

2. Biblioteca de sustancias según la reivindicación 1, caracterizada porque en caso que R^3 represente un grupo fenilo sustituido, éste está elegido preferentemente del grupo que comprende 4-acetamidofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-ter.-butilfenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hexilfenilo, 3-hidroxi-fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-(1-

199 48 434.1

U.S. AIR FORCE, DEPARTMENT OF AERONAUTICS
 AIR FORCE INTERPRETATION OFFICE
[Signature]
 WASHINGTON, D.C. 20330

pirrolidino) fenilo, 2-(trifluorometil) fenilo, 3-(trifluorometil) fenilo, 4-(trifluorometil) fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi) fenilo o 4-acetoxi-3-metoxifenilo;

en caso que R^3 representa un radical 1-naftilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 4-dimetilmaninonaftilo, 2-etoxinaftilo o 4-metoxinaftilo;

en caso que R^3 representa un grupo pirrol sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(1-(fenilsulfonil)-pirrol), 2-(N-metilpirrol, 2-(N-3,5-diclorofenil)-pirrol) o 2-(1-(4-clorofenil)pirrol);

en caso que R^3 representa un grupo furfurilo sustituido éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-acetoximetil-furfurilo), 2-(5-metil-furfurilo), 2-(5-nitrofurfurilo), 2-[5-(3-nitrofenil)furfurilo], 2-[5-(2-nitrofenil)furfurilo], 2-(5-bromofurfurilo, 2-[5-(4-clorofenil)furfurilo, 2-(4,5-

dimetilfurfurilo), 2-[5-(2-clorofenil)furfurilo, 2-(5-etilfurfurilo) o 2-[5-(1,3-dioxolano)furfurilo;

en caso que R^3 representa un grupo tiofeno sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-clorotiofenilo), 2-(5-metiltiofenilo), 2-(5-etiltiofenilo), 2-(3-metiltiofenilo), 2-(4-bromotiofenilo), 2-(5-nitrotiofenilo), 5-(2-carboxiltiofenilo), 2-[4-(feniletil)tiofenilo], 2-[5-(metiltio)tiofenilo], 2-(3-bromotiofenilo), 2-(3-fenoxitiofenilo) o 2-(5-bromotiofenilo).

3. Biblioteca de sustancias según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque en caso que R^b represente un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, pentafluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-acetilfenilo, 2-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-(trifluoro-metil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,4,5-

Filed

trimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-ter-butilfenilo, 4-metilfenilo, 2-iodofenilo, 4-cianofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 3,5-dinitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-metilfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 4-(trifluorometoxi)-fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo o 3-(trifluorometoxi)-fenilo,

en caso que R^c represente un grupo fenilo sustituido, éste esté elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-nitrofenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-ter.-butilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-vinilfenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di(trifluorometil)-fenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 3-cloro-2-

Paul

57 59



- 199 48 434.1

APPROVED: _____
SPECIAL AGENT IN CHARGE

\$60
18

aldehído e isonitrilo, caracterizado porque la síntesis de los compuestos se lleva a cabo en una instalación de síntesis en paralelo automatizada en diclorometano como solvente y en presencia de ácido perclórico, agregándose los reactivos sucesivamente en el orden de amidina, aldehído e isonitrilo y haciéndose reaccionar eventualmente los productos resultantes con un compuesto R^2Hal o con isocianato R^2NCO .

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la amidina se prepara en una solución de diclorometano con ácido perclórico y los demás reactivos se agregan a la solución de la amidina en el orden indicado como soluciones en diclorometano con ácido perclórico.
7. Uso de los compuestos de las fórmulas generales I o II según la reivindicación 1, en donde R^1 hasta R^{10} , W, X, Y y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de sus bases, o de sus sales farmacéuticamente compatibles, para la preparación de un medicamento par el tratamiento del dolor.

39 65

17

8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque se aplica a los compuestos

ter-butil-(2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
amina,

ciclohexil-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

ter-butil-(2-ter-butil-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-
amina,

ter-butil-(2-tiofen-2-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-
amina,

ter-butil-(2-piridin-2-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-
amina,

ciclohexil-(2-piridin-4-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-
amina,

ester dietílico de ácido (2-fenil-imidazol[1,2-
a]piridin-3-il)-fosforamídico,

ter-butil-(6-fenil-imidazol[2,1-b]tiazol-5-il)-amina,

(2,6-dimetilfenil)-(2-fenil-imidazol[1,2- α]pirazin-3-
il)-amina,

(2-ciclohexil-imidazol[1,2- α]pirazin-3-il)-(2,6-dimetil-
fenil)-amina,

ter-butil-(2-ciclohexil-6-metil)-imidazol[1,2-a]piridin-
3-il)-amina,

Final

b1 63



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 48 434.1

Anmeldetag: 8. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine

IPC: C 07 D, C 07 B

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 5. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoß

Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-
5 amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine, ein
10 Verfahren zur Herstellung dieser Substanzbibliothek sowie die Verwendung von Substanzen aus dieser Substanzbibliothek zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

15 Für einzelnen Verbindungen insbesondere aus der Klasse der Imidazo-3-amine sind interessante pharmakologische Eigenschaften bekannt. So werden einzelne Imidazo[1,2-a]pyridine als den Blutdruck senkende Wirkstoffe (GB-B-1,135,893), als Anthelminthika und Antimykotika (J.
20 Med. Chem. 1972, 15, 982-985) und als antisekretorische Wirkstoffe zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen (EP-A-0 068 378) beschrieben. Eine Wirkung einzelner Imidazopyridine gegen entzündliche Erkrankungen insbesondere des Magens beschreiben auch
25 EP-A-0 266 890 und J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Weitere, für einzelne Vertreter aus der Klasse der Imidazo-3-amine beschriebene pharmakologische Wirkungen sind antibakterielle Eigenschaften (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), antivirale Eigenschaften (J. Med.
30 Chem. 1998, 41, 5108-5112) sowie die Wirkung als Benzodiazepin-Rezeptor Antagonist (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

Einzelne Vertreter aus der Klasse der bicyclischen
35 Imidazo-5-amine sind in der EP-A-0 518 033 offenbart.

Die entsprechenden Verbindungen sind als starke Angiotensin-Antagonisten beschrieben, die in Arzneimitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck eingesetzt werden können.

5

Angesichts dieser interessanten Wirkungen bestand ein großes Interesse, eine Vielzahl von unterschiedlichen Imidazo-3-aminen und Imidazo-5-aminen zur Verfügung zu haben, um daraus den optimalen Wirkstoff für eine bestimmte Indikation zu ermitteln und gegebenenfalls zu prüfen, ob diese Verbindungen auch noch auf weiteren Gebieten eine interessante Wirksamkeit zeigen.

Dementsprechend wurde auch versucht, eine große Zahl von unterschiedlichen Imidazo-3-aminen mittels eines standardisierten („kombinatorischen“) Herstellverfahrens aus vielen unterschiedlichen Edukten parallel zu synthetisieren, um zu sogenannten Substanzbibliotheken („Libraries“) zu kommen. So beschreiben C. Blackburn et al. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 eine Dreikomponenten-Festphasensynthese zur Herstellung von Imidazo-3-aminen und in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 eine ein Dreikomponenten-Kondensation zur Parallelsynthese von Imidazo-3-aminen. Ähnlich der letztgenannten Reaktion ist die in von K. Groebke et al. in Synlett 1998, 661-663 publizierte Synthese. Eine Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von Imidazo-3-aminen, mit der auch vereinzelte Imidazo-5-amine hergestellt wurden, beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.

Allen diesen Synthesen ist gemeinsam, daß sie nur eine begrenzte Strukturvariation in den damit erzeugten Substanzbibliotheken erlauben, da bestimmte Edukte

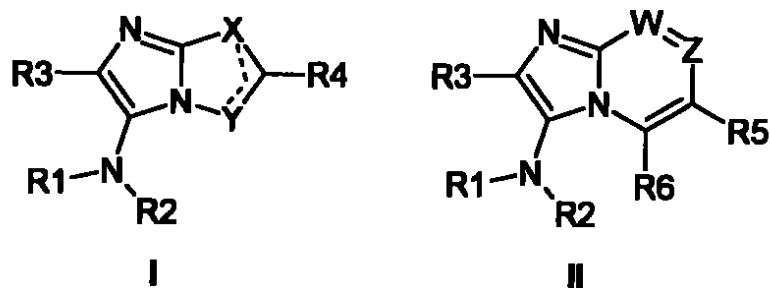
unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden können.

5 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, eine Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine mit einer großen Variationsbreite der Struktur und ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

10

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formeln (I) bzw. (II),

15



worin

20 R^1 $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_4-C_8 -Cycloalkyl, CH_2CH_2R ($R = 4$ -Morpholino), 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl, oder CH_2R^a , wobei R^a für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl (verzweigt oder
25 unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit $R'' = C_1-C_4$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^*R^{\ddot{}}R^{\tilde{}})$ (mit R^* , $R^{\ddot{}}$, und $R^{\tilde{}}$ jeweils unabhängig voneinander C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_4-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

30

R^2 Wasserstoff, COR^b , wobei R^b für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3-C_8 -Cycloalkyl, $CH_2CH_2CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH_2R^c , wobei R^c für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, $CH_2CH_2R^d$, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder $CONHR^e$, wobei R^e für Phenyl steht, bedeutet,

R^3 C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3-C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, Chinolin, Anthracen, Phenanthren, Benzothiophen, Benzofurfuryl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furfuryl oder gegebenenfalls substituiertes Thiophen bedeutet,

X CR^7 , N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^8 oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet,

W CR^9 oder N bedeutet und Z CR^{10} oder N bedeutet mit der Maßgabe, daß W und Z nicht beide N bedeuten,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , wobei R^f für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, SR^g , wobei R^g für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, Pyridin, Benzyl

oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $CO(OR')$ ($R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) steht, $CO(OR')$ oder $CH_2CO(OR')$, wobei R' jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel I R^d und R^e gemeinsam eine Brücke $=CR^d-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^d=CH-CH=$ bilden, wobei R^d für H, F, Cl, Br, I oder C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel II, bei denen W CR^f und Z $CR^{f'}$ bedeutet, R^f und $R^{f'}$ gemeinsam eine Brücke $=CR^f-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^f=CH-CH=$ bilden, wobei R^f für H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R^f die oben angegebene Bedeutung hat.

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Phenylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert. Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl oder 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl.

67 69

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte 1-Naphthylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 4-Dimethylaminonaphthyl, 2-Ethoxynaphthyl oder 4-Methoxynaphthyl.

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Pyrrolgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 2-(1-(Phenylsulfonyl)-pyrrol), 2-(N-Methylpyrrol), 2-(N-(3,5-Dichlorphenyl)-pyrrol) oder 2-(1-(4-Chlorophenyl)pyrrol).

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Furfurylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 2-(5-Acetoxymethylfurfuryl), 2-(5-Methylfurfuryl), 2-(5-Nitrofurfuryl), 2-[5-(3-Nitrophenyl)furfuryl], 2-[5-(2-Nitrophenyl)furfuryl], 2-(5-Bromfurfuryl), 2-[5-(4-Chlorphenyl)furfuryl], 2-(4,5-Dimethylfurfuryl), 2-[5-(2-Chlorophenyl)furfuryl], 2-(5-Ethylfurfuryl) oder 2-[5-(1,3-Dioxalan)furfuryl].

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Thiophengruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 2-(5-Chlorthiophenyl), 2-(5-Methylthiophenyl), 2-(5-Ethylthiophenyl), 2-(3-Methylthiophenyl), 2-(4-Bromothiophenyl), 2-(5-Nitrothiophenyl), 5-(2-Carbonsäurethiophenyl), 2-[4-(Phenylethyl)thiophenyl], 2-[5-(Methylthio)thiophenyl], 2-(3-Bromothiophenyl), 2-(3-Phenoxythiophenyl) oder 2-(5-Bromthiophenyl).

Für den Fall, daß R^b eine substituierte Phenylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, Pentafluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Ace-

tylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-
 (Trifluor-methyl)phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Bromphenyl,
 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-
 Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 3,4,5-Tri-
 5 methoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-(Trifluor-
 methyl)phenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluor-
 phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-(Trifluor-
 methylphenyl, 4-tert . Butylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-
 Iodphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Nitrophenyl,
 10 3-Nitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3,5-
 Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,
 3-Nitro-4-methylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,3-
 Difluorphenyl, 4-(Trifluormethoxy)-phenyl, 2-(Trifluor-
 methoxy)phenyl oder 3-(Trifluormethoxy)-phenyl.

15

Bevorzugt sind erfindungsgemäß außerdem solche
 Verbindungen, bei denen

für den Fall, daß R^c eine substituierte Phenylgruppe
 20 ist, diese vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe
 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-
 (Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxyphenyl,
 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-
 Phenoxyphenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl,
 25 3-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Tert .-Butylphenyl, 4-
 Fluor-phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-
 Trifluormethoxy)phenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-
 Difluorphenyl, 3,5-Di(trifluormethyl)-phenyl, 3,5-
 Difluorphenyl, 3,5-Di-methylphenyl, 2,3-Dichlor-phenyl,
 30 2,3-Dimethylphenyl, 2,3-Difluor-phenyl, 3-Chlor-2-
 fluorphenyl, 2-Chlor-4-Fluorphenyl, 2,4-
 Di(Trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-
 Difluorphenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl,
 2,5-Dimethylphenyl, 2,5-Difluor-phenyl, 3,4-Dichlor-

phenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,4-Dimethyl-phenyl, 2,3,4-Trifluorphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, oder Pentafluorphenyl und

- 5 für den Fall, daß R^d eine substituierte Phenylgruppe ist, diese vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Methoxy-phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl.

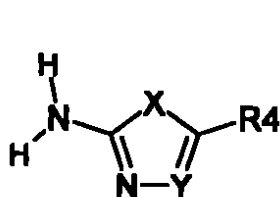
10

Gegenstand der Erfindung ist außerdem das Herstellverfahren für eine erfindungsgemäße Substanzbibliothek, welches in der Weise durchgeführt wird, daß man Amidine mit der allgemeinen Formeln III

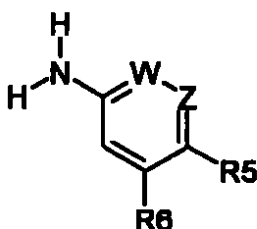
- 15 und IV, hier insbesondere 3-Aminopyrazol-, 3-Amino-1,2,4-triazol-, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol- 2-Aminothiazol, 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrazin und 2-

Aminopyrimidinderivate die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, 20 Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Aldehyden V und Isonitrilen VI, die entweder kommerziell erhältlich sind oder in an sich bekannter Weise hergestellt wurden, in Gegenwart von 20%-iger

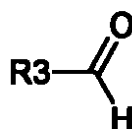
- 25 Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt.



III



IV



V



VI

Erfindungsgemäß erfolgt die Synthese der Verbindungen in einer automatisierten Parallelsyntheseanlage in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure. Damit alle Ausgangsverbindungen für die

5 erfindungsgemäße Substanzbibliothek zur Reaktion gebracht werden können ist es dabei wesentlich, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin III bzw. IV, Aldehyd V und Isonitril VI zugegeben werden. Vorzugsweise werden die Reaktionen

10 bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C, insbesondere bei einer Temperatur von 10°C bis 20°C durchgeführt.

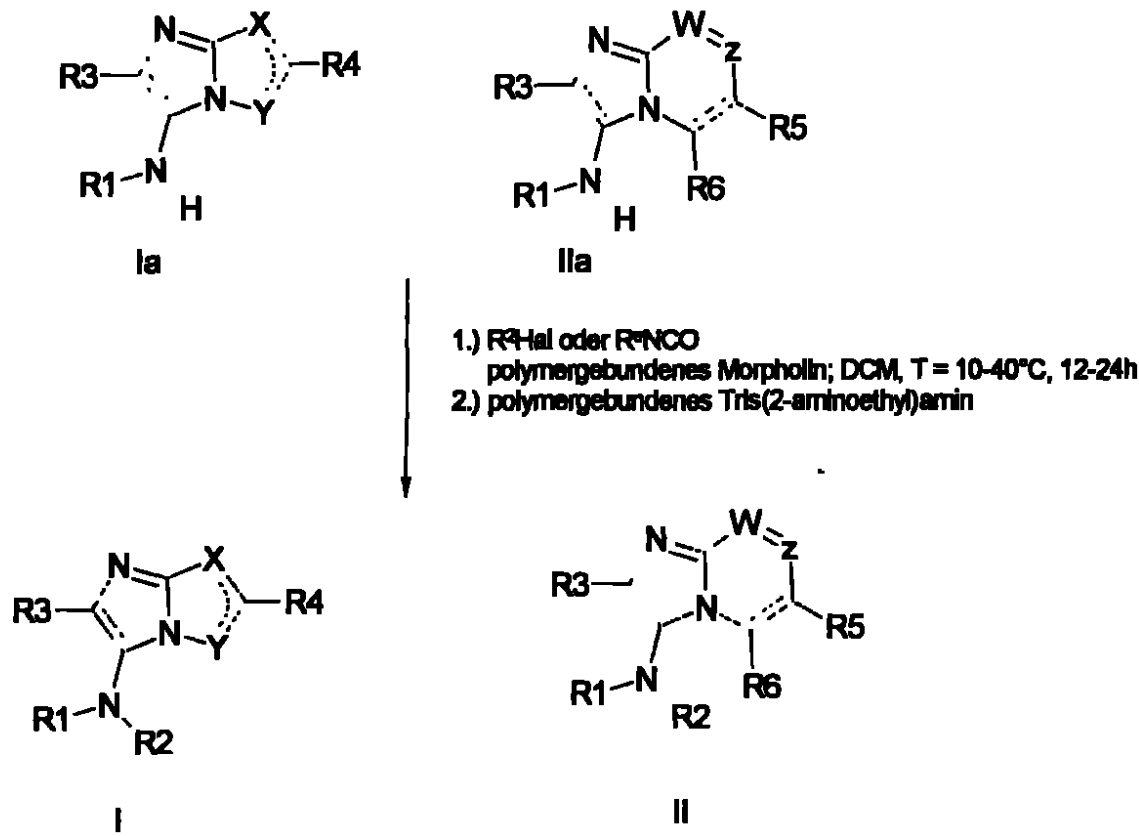
In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren in der Weise durchgeführt,

15 daß das Amidin III bzw. IV in perchlorsaurer Dichlormethan-Lösung vorgelegt und die weiteren Ausgangsverbindungen als Lösungen in Dichlormethan in der angegebenen Reihenfolge zu der perchlorsauren Dichlormethan-Lösung des Amidins gegeben werden.

20 Zur Herstellung von Verbindungen, in denen R^2 nicht Wasserstoff bedeutet, schließt sich an den zuvor beschriebenen Reaktionsschritt ein zusätzlicher Schritt an, bei dem die zuvor entstandenen Verbindungen Ia und/oder IIa, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst

25 wurden, je nach gewünschtem Endprodukt mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder

30 Säurechlorid, oder einem Isocyanat $R^2\text{NCO}$ in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z.B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt werden:



Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch
Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem
Tris(2-aminoethyl)amin (Hersteller: Novabiochem) oder
5 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol aus dem
Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat vorzugsweise
in einer Vakuumzentrifuge aufkonzentriert.

Die Verbindungen der Formel I und II lassen sich mit
10 physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure,
Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure,
Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure,
Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure
15 und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten
Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die

Salzbildung in einem Lösungsmittel, insbesondere Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich alternativ auch Trimethylsilan in wässriger Lösung.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Substanzbibliothek in einem Testverfahren auf biologische Wirkung als Pharmazeutikum oder Pflanzenschutzmittel.

Bei einem entsprechenden Test einer erfindungsgemäßen Substanzbibliothek wurde überraschend gefunden, daß die Verbindungen der Bibliothek auch eine analgetische Wirkung zeigen, während bisher (Luraschi et al., Il Farmaco 1995, 50, 349-354) hierfür das Vorhandensein einer Carboxylgruppe an der Position der Aminogruppe im Imidazolring als notwendig angesehen wurde.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II, in denen R^1 bis R^{10} , W, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben, in Form der Basen oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, ist auch die entsprechende Verwendung der Enantiomeren dieser Verbindungen und deren Mischungen sowie von deren mit physiologisch verträglichen Säuren gebildeten Salzen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Besonders bevorzugt für die Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz sind erfindungsgemäß die Verbindungen

5 tert-Butyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, Cyclohexyl-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, tert-Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, tert-Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, Cyclohexyl-(2-
10 pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, (2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-phosphoramidsäure-diethylester, tert-Butyl-(6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin, (2,6-Dimethylphenyl)-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-amin, (2-Cyclohexyl-
15 imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin, tert-Butyl-(2-cyclohexyl-6-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
20 tert-Butyl-(5,7-dimethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, Cyclohexyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, tert-Butyl-(6-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin, und/oder Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-amin.

25

Beispiele:

30 Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie darauf zu beschränken.

Eine Substanzbibliothek wurde auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark nach folgendem Verfahren hergestellt:

Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurden manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Die Röhrchen wurden von Roboter 1 in den auf 15°C temperierten Reaktorblock gestellt. Roboter 2 pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

- 1.) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO₄ in Dichlormethan
- 2.) 0,5 ml einer 0,3 M Aldehyd-Lösung in Dichlormethan
- 3.) 0,575 ml einer 0,2 M Isonitril-Lösung in Dichlormethan

15

Die Reaktionsgemische wurden bei 15°C in einem der Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurden die Reaktionslösungen an der Filtrations-Station abfiltriert. Die Röhrchen wurden dabei zweimal mit je 1 ml Dichlormethan und 200 µl Wasser gespült.

Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Dort wurden die Reaktionsgemische auf einem Vortexer jeweils mit 3 ml einer 10%igen NaCl-Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Im Spin-Reaktor wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurden die Reaktionsgemische erneut mit 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösungen wurden geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

Beispielhaft werden aus der so hergestellten Substanzbibliothek die folgenden Verbindungen genauer beschrieben:

Beispiel 1

tert-Butyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (1)

Verbindung 1 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Aminopyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert.-Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Cyclohexylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 272.3 (M⁺)

Beispiel 2

Cyclohexyl-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (2)

Verbindung 2 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Aminopyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)

Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

- 5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 230.3 (M⁺)

Beispiel 3

10

tert -Butyl-(2-tert -butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (3)

- 15 Verbindung 3 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert
.-Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Pivalaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer
20 Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 246.2 (M⁺)

25 Beispiel 4

tert -Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (4)

- 30 Verbindung 4 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert
.-Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15

mmol) Thiophen-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z:272.3 (M')

Beispiel 5

10 tert -Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin (5)

Verbindung 5 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert
15 -Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
 μ l Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer
Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20 MS (EI) m/z:267.2 (M')

Beispiel 6

25 Cyclohexyl-(2-pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-
amin (6)

Verbindung 6 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
30 Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Pyridin-4-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10

µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 293.3(M⁺)

5

Beispiel 7

(2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-
10 phosphorsäurediethyl-ester (7)

Verbindung 7 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
Diethylisocyanomethylphosphat-Lösung (0.2M, DCM), 0.500
15 ml (0.15 mmol) Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
µl Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer
Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 360.2(M⁺)

20

Beispiel 8

tert-Butyl-(6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin
25 (8)

Verbindung 8 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert
.-Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
30 mmol) Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer
Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z:272.2 (M⁺)

5 Beispiel 9

In analoger Weise wie die Beispiele 1 bis 8 wurden auch folgende Verbindungen als Teil eine Substanzbibliothek dargestellt:

10

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-amin (9)
MH⁺ 315.4

15

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin (10)
MH⁺ 321.4

20

tert-Butyl-(2-cyclohexyl-6-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (11)
MH⁺ 286.4

25

tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (12)
MH⁺ 281.2

30

tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (13)
MH⁺ 281.3

tert-Butyl-(5,7-dimethyl-2-phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (14)
MH⁺ 294.2

35

Cyclohexyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (15)
MH⁺ 298.4

40

tert-Butyl-(6-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (16)
MH⁺ 280.3

45

Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-amin (17)
MH⁺ 267.3

Pharmakologische Untersuchungen:

5 Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Äthanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

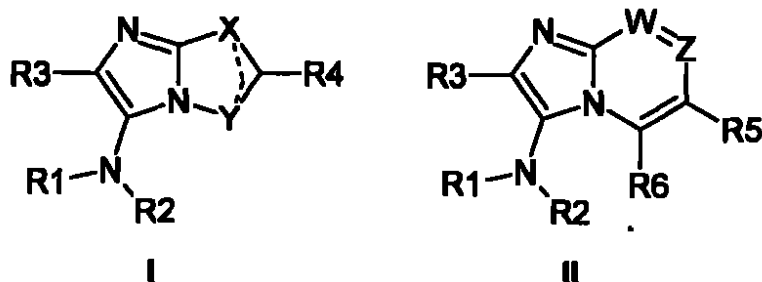
5 Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung, was bei dieser Strukturklasse aufgrund bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht zu erwarten war.

10 Die Ergebnisse der Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Beispiel	erfindungs- gemäße Verbindung Nr.	% Hemmung d Writhing Reaktionen 10 mg/kg i.v.
1	1	51
2	2	56
3	3	87
4	4	64
5	5	56
6	6	63
7	7	90
8	8	67
9	9	53
9	10	25
9	11	77
9	12	89
9	13	77
9	14	45
9	15	66
9	16	66
9	17	77

Patentansprüche:

1. Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-
5-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine der
5 allgemeinen Formeln I bzw. II,



10 worin

R^1 $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_6CN$, gegebenenfalls substituiertes
Phenyl, C_4-C_8 -Cycloalkyl, CH_2CH_2R ($R = 4$ -
Morpholino), 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH_2R^1 ,
15 wobei R^1 für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt
oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -
Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit
 $R'' = C_1-C_4$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder
20 $Si(R^xR^yR^z)$ (mit R^x , R^y , und R^z jeweils unabhängig
voneinander C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder
unverzweigt), C_4-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl) steht,
bedeutet,

R^2 Wasserstoff, COR^b , wobei R^b für Wasserstoff, C_1 -
25 C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3-C_8 -
Cycloalkyl, $CH_2CH_2CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl
(verzweigt oder unverzweigt)), Adamantyl,
gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-
30 Naphtyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl,

Thiazolyl oder Furoyl steht, CH_2R^c , wobei R^c für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt) oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e , wobei R^e für Phenyl steht, bedeutet,

R^3 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, Chinolin, Anthracen, Phenanthren, Benzothiophen, Benzofurfuryl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furfuryl oder gegebenenfalls substituiertes Thiophen bedeutet,

X CR^7 , N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^8 oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet,

W CR^9 oder N bedeutet und Z CR^{10} oder N bedeutet mit der Maßgabe, daß W und Z nicht beide N bedeuten,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , wobei R^f für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, SR^g , wobei R^g für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, Pyridin, Benzyl oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $\text{CO(OR}^i)$ ($\text{R}^i = \text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$

Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) steht, $\text{CO}(\text{OR}')$ oder $\text{CH}_2\text{CO}(\text{OR}')$, wobei R' jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel I R^1 und R^2 gemeinsam eine Brücke $=\text{CR}^1-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^2$ oder $=\text{CH}-\text{CR}^1=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^2$ bilden, wobei R^1 für H, F, Cl, Br, I oder C_1-C_6 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel II, bei denen W CR^3 und Z CR^4 bedeutet, R^3 und R^4 gemeinsam eine Brücke $=\text{CR}^3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^4$ oder $=\text{CH}-\text{CR}^3=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^4$ bilden, wobei R^3 für H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1-C_6 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R^4 die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Substanzbibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

für den Fall, daß R^1 eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert. Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrroli-

9387

dino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Tri-
fluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl,
3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl,
4-Acetoxy-3-methoxyphenyl,

5

für den Fall, daß R¹ eine substituierte 1-
Naphthylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der
Gruppe 4-Dimethylamino-naphthyl, 2-Ethoxynaphthyl,
4-Methoxynaphthyl,

10

für den Fall, daß R¹ eine substituierte
Pyrrolgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der
Gruppe 2-(1-(Phenylsulfonyl)-pyrrol), 2-(N-
Methylpyrrol), 2-(N-(3,5-Dichlorphenyl)-pyrrol),
2(1-(4-Chloro-phenyl)pyrrol),

15

für den Fall, daß R¹ eine substituierte
Furfurylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der
Gruppe 2-(5-Acetoxymethyl-furfuryl), 2-(5-Methyl-
furfuryl), 2-(5-Nitrofurfuryl), 2-[5-(3-
Nitrophenyl)furfuryl], 2-[5-(2-Nitro-
phenyl)furfuryl], 2-(5-Bromfurfuryl), 2-[5-(4-
Chlorphenyl)furfuryl], 2-(4,5-Dimethyl-furfuryl),
2-[5-(2-Chlorophenyl)furfuryl], 2-(5-Ethyl-
furfuryl), 2-[5-(1,3-Dioxalan)furfuryl], und

20

25

für den Fall, daß R¹ eine substituierte
Thiophengruppe ist, diese ausgewählt ist aus der
Gruppe 2-(5-Chlorthiophenyl), 2-(5-Methy-
lthiophenyl), 2-(5-Ethylthiophenyl), 2-(3-Methyl-
thiophenyl), 2-(4-Bromo-thiophenyl), 2-(5-
Nitrothiophenyl), 5-(2-Carbonsäurethiophenyl), 2-
[4-(Phenylethyl)thiophenyl], 2-[5-(Methy-
lthio)thiophenyl], 2-(3-Bromothiophenyl), 2-(3-
Phenoxythiophenyl), 2-(5-Bromthiophenyl).

30

35

3. Substanzbibliothek nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

5 für den Fall, daß R¹ eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, Pentafluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Acetyl-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-(Trifluor-methyl)phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 3-Methoxyphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-(Trifluormethylphenyl, 4-tert . Butylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Iodphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 4-(Trifluor-methoxy)-phenyl, 2-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-(Trifluormethoxy)-phenyl,

für den Fall, daß R² eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Tert .-Butylphenyl, 4-Fluor-

phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Di(trifluormethyl)-phenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Di-methylphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 3-Chlor-2-fluorphenyl, 2-Chlor-4-Fluorphenyl, 2,4-Di(Trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3,4-Difluorphenyl, 3,4-Dimethylphenyl, 2,3,4-Trifluorphenyl, 2,3,6-Trifluorphenyl, 2,4,5-Trifluorphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, Pentafluorphenyl,

für den Fall, daß R' eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl.

4. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in einem Testverfahren auf biologische Wirkung als Pharmazeutikum oder Pflanzenschutzmittel.

5. Verfahren zur Herstellung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 durch Dreikomponentenreaktion aus Amidin, Aldehyd und Isonitril, dadurch gekennzeichnet, daß die Synthese der Verbindungen in einer automatisierten Parallelsynthesanlage in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure erfolgt, wobei die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin, Aldehyd und Isonitril zugegeben werden und die

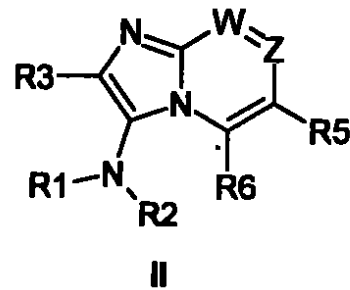
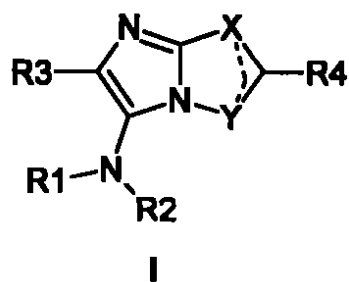
entstehenden Produkte gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$ oder einem Isocyanat $R^2\text{NCO}$ umgesetzt werden.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Amidin in perchlorsaurer Dichlormethan-Lösung vorgelegt und die weiteren Ausgangsverbindungen als Lösungen in Dichlormethan in der angegebenen Reihenfolge zu der perchlorsauren Dichlormethan-Lösung des Amidins
10 gegeben werden.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II gemäß Anspruch 1, in denen R^1 bis R^{10} , W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene
15 Bedeutung haben, in Form der Basen oder Ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.
- 20 8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen
tert-Butyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
Cyclohexyl-(2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
25 tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
30 tert-Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
Cyclohexyl-(2-pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,

- (2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-
phosphoramidic acid diethyl ester,
tert-Butyl-(6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-
amin,
5 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-phenyl-imidazo[1,2-
α]pyrazin-3-yl)-amin,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl)-(2,6-
dimethyl-phenyl)-amin,
tert-Butyl-(2-cyclohexyl-6-methyl-imidazo[1,2-
a]pyridin-3-yl)-amin,
10 tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-
a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(6-methyl-2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-
a]pyridin-3-yl)-amin,
15 tert-Butyl-(5,7-dimethyl-2-phenyl-imidazo[1,2-
a]pyridin-3-yl)-amin,
Cyclohexyl-(2-cyclohexyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-
yl)-amin,
tert-Butyl-(6-methyl-2-phenyl-imidazo[1,2-
20 a]pyridin-3-yl)-amin,
und/oder Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-
yl)-amin
oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze
eingesetzt werden.

Zusammenfassung:

Substanzbibliothek enthaltend bicyclische Imidazo-5-amine und/oder bicyclische Imidazo-3-amine der
5 allgemeinen Formeln I bzw. II,



10 ein Verfahren zur Herstellung dieser Substanzbibliothek sowie die Verwendung von Substanzen aus dieser Substanzbibliothek zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.