



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GmbH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Alemania.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078, Aachen, Rep. Fed. de Alemania

Ciudad AACHEN

Teléfono 00959824024002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 5 Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Matthias Gerlach y Dr. Corinna Maul

Identificación

Dirección Hofwiesenweg 12 D-63636 Brachtal; Oppenhoffallee 83-85

D-52066 Aachen.

Ciudad Brachtal y Aachen

Teléfono 009 59 824024002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " IMIDAZO-3-IL-AMINAS BICICLICAS PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y MEDICAMETOS QUE LAS CONTIENEN."

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País DE
DE

(32) Fecha 08-10-99
08-10-99

(31) No. Solicitud 19948437.6 ✓
19948434.1 ✓

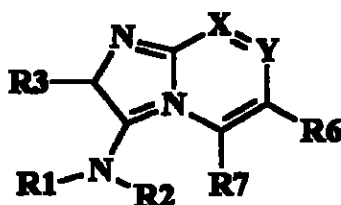
Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K 31/135 // 31/4985

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I



I

en forma de sus bases o sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento para su preparación y medicamento que contiene como sustancia activa al menos una amidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

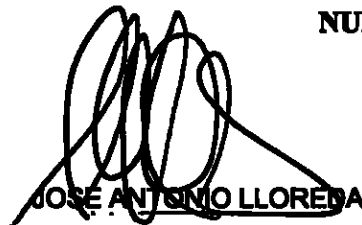
ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE


JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176087-2

Superintendencia de Industria y Comercio
Radicacion : 00074643 00000000 Folios: 53
Fecha (RM): 2000-10-02 16:09:07
Tramite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 57,657
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2878303	5,333,800.00

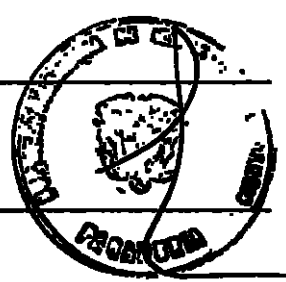
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: Info@slc.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

3

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

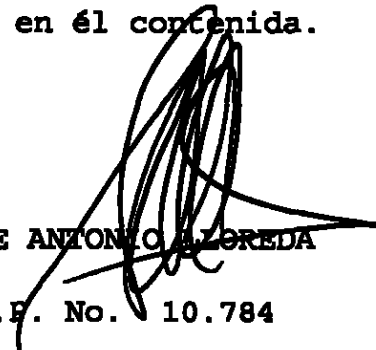
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684.1. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



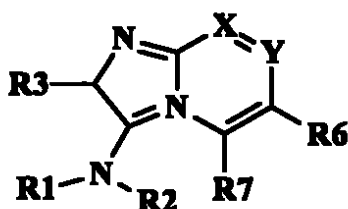
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.F. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general I



I

en forma de sus bases o sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento para su preparación y medicamento que contiene como sustancia activa al menos una amidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I en forma de su base o una sal farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a derivados de imidazo-3-il-aminas bicíclicas sustituidas en el anillo hexa-atómico y a medicamentos que contienen estos compuestos.

Se conocen propiedades farmacológicas interesantes de determinados compuestos, de la clase de las imidazo-3-il-aminas. Algunas imidazo [1,2-a]piridinas se describen como hipotensores (GB-B-1,135,893), como antihelmínticos y antimicóticos (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) y como fármacos antisecretorios para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (EP-A-0 068 378). EP-A-0 266 890 y J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046, también describen el efecto de algunas imidazo-piridinas contra enfermedades inflamatorias, particularmente del estómago. Otras propiedades farmacológicas descritas para algunos individuos de la clase de las imidazo-3-il-aminas son propiedades antibacterianas (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), propiedades antivirales (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) así como su efecto como antagonista de receptores de benzodiacepina (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

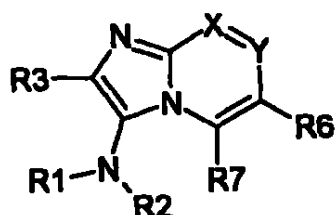
En vista de estas interesantes propiedades se han sintetizado anteriormente diversos representantes de la clase de las imidazo-3-il-aminas sustituidas. En particular, se ha tratado de aumentar la cantidad de imidazo-3-il-aminas sustituidas disponibles por procedimientos combinatorios de síntesis. Blackburn y colaboradores describen en Tetrahedron

Lett. 1998, 39, 5469-5472 una síntesis en fase sólida de tres componentes para la preparación de imidazo-3-il-aminas y en Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 una condensación de tres componentes para la síntesis en paralelo de imidazo-3-il-aminas. La síntesis publicada por K. Groebke y colaboradores en Synlett 1998, 661-663 es similar a esta última reacción. H. Bienayme y K. Bouzid también describen en Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352 una reacción de múltiples componentes para la síntesis combinatoria de imidazo-3-il-aminas mediante la cual también se han preparado imidazo-5-aminas individuales.

Sin embargo, la posibilidad de variación de los sustituyentes en el nitrógeno amínico y en la posición 2 del anillo imidazólico era limitada conforme al estado de la técnica.

En consecuencia la presente invención tiene la finalidad de proponer otras imidazo-3-il-aminas bicíclicas en las cuales al menos un sustituyente en el grupo amínico y en los átomos del anillo hexa-atómico que no integran el anillo imidazólico, así como el sustituyente en la posición 2 del anillo imidazólico son distintos de hidrógeno, y medicamentos que contienen estos compuestos.

En consecuencia el objeto de la invención son imidazo-3-il-aminas ciclinas de la fórmula general I,



I

en la cual X representa CR^4 o N e Y representa CR^5 o N, siempre que X e Y no representan simultáneamente nitrógeno,

R^1 representa $(CH_2)_nCN$ con $n = 4, 5$ ó 6 , 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, OH, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado) fenilo eventualmente sustituido, $CO(OR')$ ($R' = C_1-C_4$ -alquilo no ramificado o C_1-C_5 -ramificado, $PO(OR')_2$ ($R' = C_1-C_4$ -alquilo no ramificado o C_1-C_5 -alquilo ramificado o $Si(R^xR^yR^z)$ (en donde R^x , R^y y R^z representan independientemente entre sí radicales C_1-C_4 -alquilo (ramificados o no ramificados), C_4-C_8 -cicloalquilo o fenilo),

R^2 representa hidrógeno, COR^b , en donde R^b representa C_1-C_4 -alquilo (ramificado o no ramificado) o C_3-C_8 -cicloalquilo, $CH_2CH_2CO(OR^c)$, en donde R^c representa C_1-C_4 -alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo o 2-naftilo eventualmente sustituidos, o 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo eventualmente sustituidos, CH_2 fenilo, $CH_2CH_2R^d$, en donde R^d representa fenilo

eventualmente sustituido, o CONHR^e en donde R^e representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -alquilo o fenilo eventualmente sustituido,

R^3 representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, naftilo eventualmente sustituido, pirrol eventualmente sustituido, piridilo eventualmente sustituido, furano eventualmente sustituido, tiofeno eventualmente sustituido, antraceno eventualmente sustituido, fenantreno eventualmente sustituido, o quinolina eventualmente sustituida,

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan independientemente entre sí hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado), NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , COOR , representando R hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado), OR'' en donde R'' representa fenilo eventualmente sustituido, bencilo eventualmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o

R^4 y R^5 o R^5 y R^6 o R^6 y R^7 representan un puente de carbono de cuatro átomos que eventualmente contiene dobles ligaduras, en el cual eventualmente átomos de carbono individuales están sustituidos por heteroátomos tales como N , O o S , y todos los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 que no integran el puente representan hidrógeno,

con la salvedad que al menos uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 o R^7 existentes en la molécula es distinto de hidrógeno y

que cuando R^1 representa metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, CO(Ometilo) o bencilo, R^3 es distinto de metilo, y que cuando uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan O-bencilo o R^4 representa OC₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado) R^1 es distinto de CH²R^a (representando R^a hidrógeno o C₁-C₅-alquilo (ramificado o no ramificado), en forma de sus bases o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren conforme a la invención los compuestos donde R^2 representa hidrógeno,

R^1 está seleccionado del grupo que comprende (CH₂)_nCN con n = 4, 5 ó 6, ciclohexilo, CH₂CO(Ometilo), 2,6-dimetilfenilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo o n-butilo y

R^3 está seleccionado del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furanilo, 2-pirroilo, metilo, butilo terciario, 3-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo.

Los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están preferiblemente seleccionados conforme a la invención del grupo que comprende hidrógeno, NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, metilo o OR'',

siendo R'' = bencilo, debiendo ser distinto de hidrógeno al menos uno de los radicales R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, o R⁶ y R⁷ forman en conjunto un puente -CH=CH-CH=CH y los radicales R⁴ y R⁵, en caso de existir, representan hidrógeno.

Se prefieren particularmente según la invención derivados de imidazo-3-il-aminas bicíclicos sustituidas en el anillo hexatómico elegidas del grupo que comprende

7-cloro-2-furan-2-il-(6-isocianohexil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

7-cloro-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

N-[4-(8-benciloxi-3-ciclohexilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-acetamida,

3-(8-benciloxi-3-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino]-acetato de metilo,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-ciclohexilamina,

Ciclohexil-[6,8-dibromo-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]amina,

3-[3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenol

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]quinolin-1-il)-amina,

[6-(2-ciclohexil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-hexil]-metilidin-amonio,

(2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

Ciclohexil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

Ciclohexil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isocianohexil)-amina,

(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(1,1,3,3-tetrametil-butil)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin--3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isociano-hexil)-amina,

(6-isociano-hexil)-[2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

Ciclohexil-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

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

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

(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-
tetrametil-butil)-amina,

(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato
de metilo,

(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato
de metilo

Butil-(2-ciclohexil-5-propil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

N-ciclohexil-N-(6,8-dicloro-2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin
-3-il)-acetamida,

N-ciclohexil-N-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]
piridin-3-il)-acetamida,

N-(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-
ciclohexil-acetamida,

(5-metil-2-fenantren-9-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(2-antracen-9-il-7-metil-imidazo[1,2,a]pirimidin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina, o

Ciclohexil-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-amina.

Si los derivados de imidazo-3-il-aminas bicíclicas sustituidos en el anillo hexatómico conforme a la presente invención contienen átomo de carbono ópticamente activos, los enantiómeros de estos compuestos y sus mezclas también son objeto de la presente invención.

Además constituyen un objeto de la invención medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I, en la cual R^1 a R^7 , X e Y tienen los significados arriba indicados, en forma de la base o una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente con ácido bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico, o particularmente ácido clorhídrico.

Se ha verificado imprevisiblemente que los compuestos de la invención no solamente son sustancias activas potenciales

para las indicaciones mencionadas en el estado de la técnica sino que también tienen efecto analgésico.

Se prefieren particularmente los medicamentos de la invención que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica elegida del grupo que comprende

7-cloro-2-furan-2-il-(6-isocianohexil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

7-cloro-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

N-[4-(8-benciloxi-3-ciclohexilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-acetamida,

3-(8-benciloxi-3-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il amino]-acetato de metilo,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]
ciclohexil-amina,

Ciclohexil-[6,8-dibromo-2-(2metoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]
piridin-3-il]-amina,

3-[3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]
fenol,

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3 -
tetrametilbutil)-amina,

[6,8-dibrom-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2,-a]piridin -
3-il]-(1,1,3,3,tetrametil-butil)-amina,

Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]quinolin-1-il)-amina

[6-(2-ciclohexil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-hexil]
-metilidin-amonio,

(2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)
-amina,

Ciclohexil -(2,7- dimetil-imidazo [1,2-a] piridin-3-il)-amina,

Ciclohexil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isociano-hexil)-amina,

(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(1,1,3,3-tetrametil-butil)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isociano-hexil)-amina,

(6-isociano-hexil)-[2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

Ciclohexil-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina;

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

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

(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil
-butil)-amina,

(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato
de metilo,

(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato
de metilo.

Butil-(2-ciclohexil-5-propil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

N-ciclohexil-N-(6,8-dicloro-2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)
acetamida.

N-ciclohexil-N-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a] piridin
-3-il)-acetamida,

N-(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclohexil
acetamida,

(5-metil-2-fenantren-9-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3
-tetrametil-butil)-amina,

(2-antracen-9-il-7-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

Ciclohexil -[7-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]amina o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos

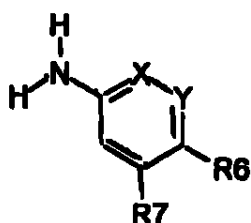
Los compuestos de la invención han resultado ser ligandos del subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico humano relevante para el dolor. Por lo tanto se prefiere particularmente el uso de las imidazo-5-il-aminas bicíclicas de la invención conjuntamente con uno o varios excipientes para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.

Para la preparación de los medicamentos correspondientes se utilizan además de al menos una sustancia activa según la invención, vehículos, cargas, solventes, diluyentes, colorantes y/o aglutinantes. La selección de los excipientes así como la cantidad de los mismos a utilizar depende de la aplicación del medicamento, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal o local. Para la aplicación local son adecuadas preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, granulados, gotas, jugos y jarabes y para la aplicación parenteral tópica e inhalativa, soluciones, suspensiones, preparados secos fácilmente reconstituibles y sprays. Las

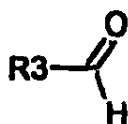
sustancias activas de la invención en depósito, en forma disuelta o un emplasto, eventualmente con agregados de medios que favorecen la penetración en la piel, son preparados de aplicación percutánea adecuadas. Los preparados aplicables por vía oral o percutánea pueden liberar a las sustancias activas de la invención en forma retardada.

La cantidad de sustancia activa a administrar al paciente varía en función del peso del paciente, tipo de aplicación, indicación y severidad de la enfermedad.

La síntesis de los compuestos de la invención se realiza de manera que amidinas de la fórmula general II, particularmente derivados de 2-aminopiridina y 2-aminopirimidina, que son ofrecidos comercialmente por empresas como por ejemplo Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma o TCI-Jp, se hacen reaccionar con diversas cetonas o preferiblemente aldehídos III e isonitrilos IV en presencia de ácido perclórico al 20% en una reacción de tres componentes. R^1 hasta R^7 , X e Y tienen los significados indicados más arriba para compuestos de la fórmula I.



II



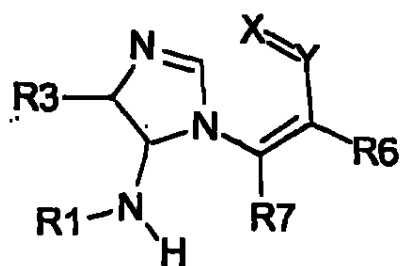
III



IV

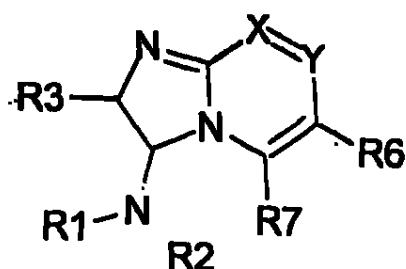
Para un desarrollo de la reacción sin problemas es esencial que los reactivos sean agregados sucesivamente en el orden amidina II, cetona o aldehído III e isonitrilo IV. Preferiblemente las reacciones se llevan a cabo en diclorometano a una temperatura preferiblemente de 0 a 40°C, particularmente a una temperatura de 10 a 20°C.

Para la preparación de compuestos de la invención en donde R^2 es distinto de hidrógeno, los compuestos que se obtienen en la reacción arriba descrita y que preferiblemente primero se disuelven en THF, de acuerdo al producto final deseado se hacen reaccionar con un compuesto R_2Hal , en donde Hal representa bromo, iodo o particularmente cloro, por ejemplo con un cloruro de alquilo, de arilo o de ácido, eventualmente sustituido o con un isocianato R^eNCO eventualmente sustituido en presencia de una resina de morfolina (por ejemplo poliestireno morfolina de la empresa Argonaut) en diclorometano en el término de 0,25 a 24 horas a temperaturas entre 10 y 40°C según el siguiente esquema de reacciones:



Ia

- 1.) $R^2\text{Hal}$ o $R^2\text{NCO}$
 Morfolina ligada a polímero; DCM, $T = 10-40^\circ\text{C}$, 12-24h
 2.) Tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero



I

Los reactivos en exceso se eliminan luego de la mezcla de reacción por filtración a través de una capa con Tris(2-aminoetil)amina ligada a polímero (fabricante: Novabiochem) o con 3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno y el filtrado preferiblemente se concentra en una centrifuga al

vacío. Todo el procedimiento puede llevarse a cabo también en una instalación de síntesis automatizada.

Los compuestos de la fórmula I pueden salificarse convencionalmente con ácidos fisiológicamente tolerables, preferiblemente ácido bromhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fórmico, acético, oxálico, succínico, tartárico, mandélico, fumárico, láctico, cítrico, glutámico y/o aspártico y particularmente ácido clorhídrico. Preferiblemente la salificación se lleva a cabo en un solvente, en particular éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de alquilo, acetona o 2-butona o una mezcla de estos solventes. Para la preparación de los clorhidratos también es adecuado como alternativa el trimetilsilano en solución acuosa.

Ejemplos:

La invención será ilustrada a continuación en base a los siguientes ejemplos de realización no limitativos:

La síntesis se llevó a cabo en una instalación automática de la empresa Zymark de acuerdo a la siguiente especificación general de síntesis.

Un tubo de vidrio de 16 mm, de diámetro y 125 mm de longitud provisto de rosca fue equipado manualmente con un agitador y cerrado en la estación de taponado con una tapa rosca con diafragma. El tubo fue colocado por el robot 1 en el bloque de reactor ajustado a 15°C y mediante el robot 2 se agregó por pipeteado los siguientes reactivos:

- 1.) 1 ml de una solución 0,1 de amidina + 20% de HClO_4 en diclorometano,
- 2.) 0,5 ml de una solución 0,3 M de aldehído en diclorometano,
- 3.) 0,575 ml de una solución 0,2 M de isonitrilo en diclorometano.

La mezcla de reacción fue agitada a 15°C durante 660 min en uno de los bloques agitadores. Luego se filtró la solución de reacción en la estación de filtración. El tubo fue enjuagado dos veces con sendas porciones de 1 ml de diclorometano y 200 μl de agua.

La gradilla con el tubo fue luego colocada manualmente en la instalación de procesamiento. Allí se agregó a la mezcla de reacción en un agitador Vortexer 3 ml de una solución NaCl al 10% y 1,5 ml de diclorometano. En el reactor giratorio se mezcló luego intensamente durante 10 minutos y por una lenta disminución del movimiento rotatorio se formó una delimitación de fase bien visible. Esta delimitación de fase fue detectada ópticamente, separándose por pipeteado la fase orgánica. En la siguiente etapa se agregó nuevamente a la mezcla de reacción 1,5 ml de diclorometano. La solución fue agitada, centrifugada y la fase orgánica separada por pipeteado. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre 2,4 g de MgSO_4 (granulado). El solvente fue eliminado en una centrífuga al vacío.

Los productos químicos y solventes utilizados pudieron ser adquiridos comercialmente. Cada sustancia fue analizada con ESI-MS y/o NMR.

Ejemplo 1

7-cloro-2-furan-il-(6-isociano-hexil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina (1)

El compuesto 1 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2,6-diamino-4-cloropirimidina (0,1 M, en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural, (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 360,85; masa hallada = 359,2 (ESI-MS).

Ejemplo 2

(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina (2)

El compuesto 2 preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M, en DCM), 0,500 ml de solución de piridin-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 360,85; masa hallada = 359,2 (ESI-MS)

Ejemplo 3

(2-ciclohexil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina (3)

El compuesto 3 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-6-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 341,54; masa hallada = 342,4 (ESI-MS)

Ejemplo 4

7-cloro-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina (4)

El compuesto 4 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2,6-diamino-4-cloropirimidin (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de tiofen-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 377,94; masa hallada = 378,3 (ESI-MS)

Ejemplo 5

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina (5)

El compuesto 5 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-5-

bromopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), y 0,500 ml de solución de 2-metoxi-benzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 430,39; masa hallada = $M+H_2O$ = 447,3 (ESI-MS).

Ejemplo 6

[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2,a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina (6)

El compuesto 6 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3,5-dibromo-6-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-dimetilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2,3-dimetoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 553,34; masa hallada = $M+H_2O$ = 572,1 (ESI-MS).

Ejemplo 7

N-[4-(8-benciloxi-3-ciclohexilamino-imidazo[1,2,a]piridin-2-il)-fenil]-acetamida (7)

El compuesto 7 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución

de 4-acetamidobenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 454,58; masa hallada = 455,4 (ESI-MS).

Ejemplo 8

3-(8-benciloxi-3-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol (8)

El compuesto 8 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de n-butilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3-hidroxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 387,49; masa hallada = 388,4 (ESI-MS)

Ejemplo 9

(8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino]-acetato de metilo (9)

El compuesto 9 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianoacetato de metilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3,5-dimetoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 447,50; masa hallada = 448,3 (ESI-MS)

Ejemplo 10

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]ciclohexil-amina (10)

El compuesto 10 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3,5-dimetoxi-benzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 457,58; masa hallada = 458,5 (ESI-MS)

Ejemplo 11

Ciclohexil-[6,8-dibromo-2-(2-metoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina (11)

El compuesto 11 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3,5-dibromo-6-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2-metoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 457,58; masa hallada = 458,5 (ESI-MS)

Ejemplo 12

3-[3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenol (12)

El compuesto 12 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 1-amino-5-nitropiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 2,6-dimetil-fenilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de

solución de 3-hidroxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 376,42; masa hallada = 375,3 (ESI-MS)

Ejemplo 13

{6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-(1,1,3,3-tetrabutil)-amina (13)

El compuesto 13 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-5-bromopiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2-metoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 430,30; masa hallada = $M+H_2O$ = 447,3 (ESI-MS)

Ejemplo 14

{6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina (14)

El compuesto 14 fue preparado según la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3,5-dibromo-6-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 2,3-dimetoxi-benzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 μ l de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 553,34; masa hallada = $M+H_2O$ = 572,1 (ESI-MS)

Ejemplo 15

Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]quinolin-1-il)-amina (15)

El compuesto 15 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-aminoquinolina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de benzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 341,46; masa hallada = 342,3 (ESI-MS)

Ejemplo 16

[6-(2-ciclohexil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-hexil]-metilidin-amonio (16)

El compuesto 16 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-6-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 339,5; masa hallada = 339,4 (ESI-MS)

Ejemplo 17

(2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina (17)

El compuesto 17 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-5-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500

ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 273,4; masa hallada = 274,3 (ESI-MS).

Ejemplo 18

Ciclohexil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (18)

El compuesto 18 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 243,4; masa hallada = 244,4 (ESI-MS).

Ejemplo 19

Ciclohexil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (19)

El compuesto 19 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4,6-dimetilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 257,4; masa hallada = 258,4 (ESI-MS).

Ejemplo 20

[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(isocianohexil)-amina (20)

El compuesto 20 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-5-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,3 M en DCM y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 394,5; masa hallada = 393,4 (ESI-MS)

Ejemplo 21

(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina (21)

El compuesto 21 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 273,4; masa hallada = 274,3 (ESI-MS).

Ejemplo 22

(2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina (22)

El compuesto 22 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución

de isocianuro de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 273,4; masa hallada = 274,4 (ESI-MS)

Ejemplo 23

(1,1,3,3-tetrametil-butil)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3--il)-amina (23)

El compuesto 23 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4,6-dimetilpiridina (0,1M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM), y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 287,4; masa hallada = 288,4 (ESI-MS)

Ejemplo 24

[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isociano-hexil)-amina (24)

El compuesto 24 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisociano-hexano, (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,3 en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 394,5; masa hallada = 393,4 (ESI-MS).

Ejemplo 25

(6-isociano-hexil)-[2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina (25)

El compuesto 25 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-5-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de 1,6-diisocianohexano (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 363,5; masa hallada = 363,4 (ESI-MS)

Ejemplo 26

Ciclohexil-[2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina (26)

El compuesto 26 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4-trifluorometilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 349,3; masa hallada = 350,3 (ESI-MS).

Ejemplo 27

(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,3-a]piridin-3-il)-ciclohexil-amina (27)

El compuesto 27 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-

3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 403,6; masa hallada = 404,4 (ESI-MS).

Ejemplo 28

**(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-ciclohexil-
amina (28)**

El compuesto 28 fue preparado conforme a la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo, (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 335,4; masa hallada = 336,3 (ESI-MS)

Ejemplo 29

**(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-
tetrametil-butil)-amina (29)**

El compuesto 29 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 365,5; masa hallada = 366,5 (ESI-MS)

Ejemplo 30

**(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)
acetato de metilo (30)**

El compuesto 30 fue preparado conforme a la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de isocianoacetato de metilo (0,2 M en DCM) 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 393,5; masa hallada = 394,5 (ESI-MS).

Ejemplo 31

**(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato
de metilo (31)**

El compuesto 31 fue preparado conforme a la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianoacetato de metilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de acetaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 325,4; masa hallada = 326,3 (ESI-MS).

Ejemplo 32

Butil-(2-ciclohexil-5-propil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina (32)

El compuesto 32 fue preparado conforme a la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-6-propilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de

isocianuro de n-butilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 313,5 ; masa hallada = 314,5 (ESI-MS)

Ejemplo 33

N-ciclohexil-N-(6,8-dicloro-2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida (33)

El compuesto 33 fue preparado a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3,5-dicloropiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%) y reacción con cloruro de acetilo, eliminándose el exceso de cloruro de acetilo al vacío.

Masa calculada 392,3; masa hallada = 392,3/394,3; M-acetilo 350,4 (ESI-MS).

Ejemplo 34

N-ciclohexil-N-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida (34)

El compuesto 34 fue preparado a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-5-trifluorometilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de furfural (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%) y reacción con cloruro de acetilo, eliminándose el exceso de cloruro de acetilo al vacío.

Masa calculada 391,4; masa hallada = 392,3; M-acetilo 350,4 (ESI-MS).

Ejemplo 35

N-(8-benciloxi-2ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclohexil-acetamida (35)

El compuesto 35 fue preparado a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-3-benciloxipiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de ciclohexilcarbaldehído (0,3 M en DCM), y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%) y reacción con cloruro de acetilo eliminándose el exceso de cloruro de acetilo al vacío.

Masa calculada 445,5; masa hallada = 446,4; M-acetilo 404,4 (ESI-MS).

Ejemplo 36

(5-metil-2-fenantren-9-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina (36)

El compuesto 36 fue preparado por la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-6-metilpiridina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de fenantren-9-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 435,6; masa hallada = 436,5 (ESI-MS).

Ejemplo 37

**(2-antracen-9-il-7-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-(1,1,3,3 -
-tetrametil-butil)-amina (37)**

El compuesto 37 fue preparado conforme a la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4-metilpirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de 1,1,3,3-tetrametilbutilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de antracen-9-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 436,6; masa hallada = 437,3 (ESI-MS).

Ejemplo 38

**Ciclohexil-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]
pirimidin-3-il]-amina (38)**

El compuesto 38 fue preparado conforme a la especificación general de síntesis a partir de 1,0 ml de solución de 2-amino-4-metilpirimidina (0,1 M en DCM), 0,575 ml de solución de isocianuro de ciclohexilo (0,2 M en DCM), 0,500 ml de solución de N-metilpirrol-2-carbaldehído (0,3 M en DCM) y 10 µl de ácido perclórico (w = 20%).

Masa calculada 309,4; masa hallada = 310,4 (ESI-MS).

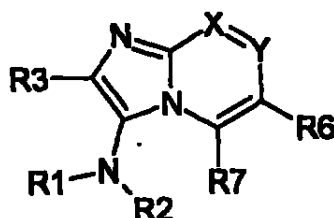
Los compuestos de la presente invención han demostrado ser ligandos del subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico humano relevantes para el dolor. La determinación de la afinidad al subtipo α_2 del receptor α -adrenérgico humano se hizo mediante un ensayo SPA habitual, para exploración de alto rendimiento

(High Throughput Screening), como está descrito en John P. Devlin, High Throughput Screening, Marcel Dekker Inc, 1997, Págs. 307 a 316. Esta bibliografía se introduce en la presente a título de referencia. Con una concentración de 10 μm se han determinado, como ejemplo, las siguientes afinidades:

	Afinidad α -2, 10 μm
Ejemplo 16	67 %
Ejemplo 17	65 %
Ejemplo 18	74 %
Ejemplo 19	81 %
Ejemplo 20	85 %
Ejemplo 21	109%
Ejemplo 22	69 %
Ejemplo 23	97 %
Ejemplo 24	75 %
Ejemplo 25	51 %
Ejemplo 26	70 %
Ejemplo 27	77 %
Ejemplo 28	80 %
Ejemplo 29	100%
Ejemplo 30	60 %
Ejemplo 31	61 %
Ejemplo 32	61 %
Ejemplo 33	73 %
Ejemplo 34	72 %
Ejemplo 35	75 %

REIVINDICACIONES

1.- Imidazo-3-il-aminas biciclicas de la fórmula general I,



I

en la cual X representa CR⁴ o N e Y representa CR⁵ o N, siempre que X e Y no representan simultáneamente nitrógeno,

R¹ representa (CH₂)_nCN con n = 4, 5 ó 6, fenilo, eventualmente sustituido, C₄-C₈-cicloalquilo, CH₂CH₂R (R = 4-morfolino), 1,1,3,3,-tetrametilbutilo o CH₂R^a, representando R^a hidrógeno, OH, C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado) fenilo eventualmente sustituido, CO(OR') (R' = C₁-C₄-alquilo no ramificado o C₁-C₅-ramificado, PO(OR')₂ (R' = C₁-C₄-alquilo no ramificado o C₁-C₅-alquilo ramificado o Si(R^xR^yR^z) (en donde R^x, R^y y R^z representan independientemente entre sí radicales C₁-C₄-alquilo (ramificados o no ramificados), C₄-C₈-cicloalquilo o fenilo),

R² representa hidrógeno, COR^b, en donde R^b representa C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado) o C₃-C₈-cicloalquilo, CH₂CH₂CO(OR^c), en donde R^c representa C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido,

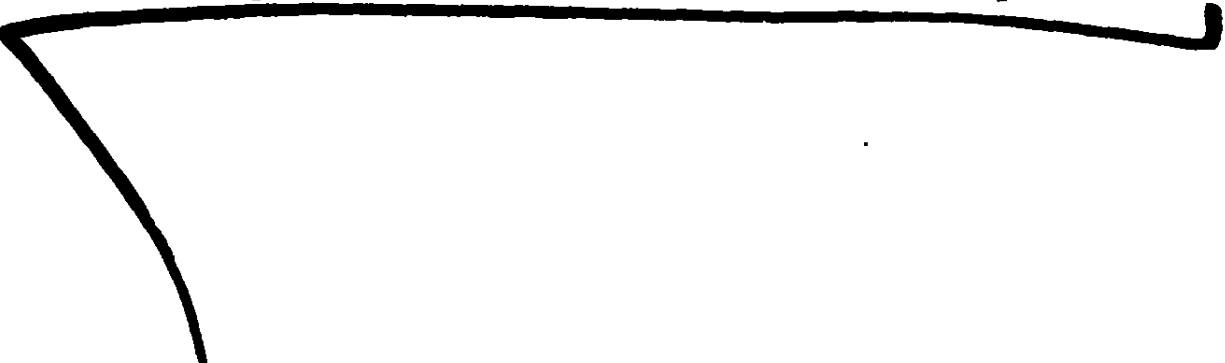
1-naftilo o 2-naftilo eventualmente sustituidos, o 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo eventualmente sustituidos, CH_2fenilo , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, en donde R^d representa fenilo eventualmente sustituido, o CONHR^e en donde R^e representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -alquilo o fenilo eventualmente sustituido,

↓

R^3 representa $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo (ramificado o no ramificado), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cicloalquilo, fenilo¹ eventualmente sustituido, naftilo eventualmente sustituido, pirrol eventualmente sustituido, piridilo eventualmente sustituido, furano eventualmente sustituido, tiofeno eventualmente sustituido, antraceno eventualmente sustituido, fenantreno eventualmente sustituido, o quinolina eventualmente sustituida,

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan independientemente entre sí hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado), NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , COOR , representando R hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado), OR'' en donde R'' representa fenilo eventualmente sustituido, bencilo¹ eventualmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo (ramificado o no ramificado) o

R^4 y R^5 o R^5 y R^6 o R^6 y R^7 representan un puente de carbono de cuatro átomos que eventualmente contiene dobles ligaduras, en el cual eventualmente átomos de carbono individuales están sustituidos por heteroátomos tales como N , O o S , y todos los



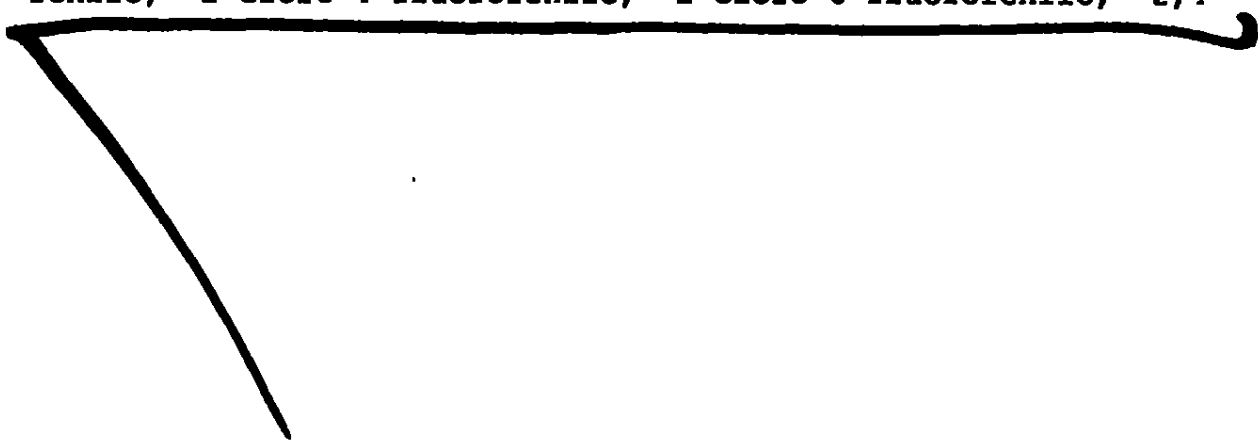
radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 que no integran el puente representan hidrógeno,

con la salvedad que al menos uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 o R^7 existentes en la molécula es distinto de hidrógeno y que cuando R^1 representa metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, CO(Ometilo) o bencilo, R^3 es distinto de metilo, y que cuando uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan O-bencilo o R^4 representa OC_1-C_4 -alquilo (ramificado o no ramificado) R^1 es distinto de CH^2R^a (representando R^a hidrógeno o C_1-C_5 -alquilo (ramificado o no ramificado), en forma de sus bases o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Imidazo-3-il-aminas bicíclicas, según la reivindicación 1, CARACTERIZADAS porque R^2 representa hidrógeno,

R^1 está seleccionado del grupo que comprende $(CH_2)_nCN$ con $n = 4, 5$ ó 6 , ciclohexilo, $CH_2CO(Ometilo)$, 2,6-dimetilfenilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo o n-butilo y

R^3 está seleccionado del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furanilo, 2-pirroilo, metilo, butilo terciario, 3-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-



dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo.

3.- Imidazo-3-il-aminas bicíclicas, según las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADAS porque los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están preferiblemente seleccionados conforme a la invención del grupo que comprende hidrógeno, NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , metilo o OR'' , siendo $R'' = \text{bencilo}$, debiendo ser distinto de hidrógeno al menos uno de los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , o R^6 y R^7 forman en conjunto un puente $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ y los radicales R^4 y R^5 , en caso de existir, representan hidrógeno.

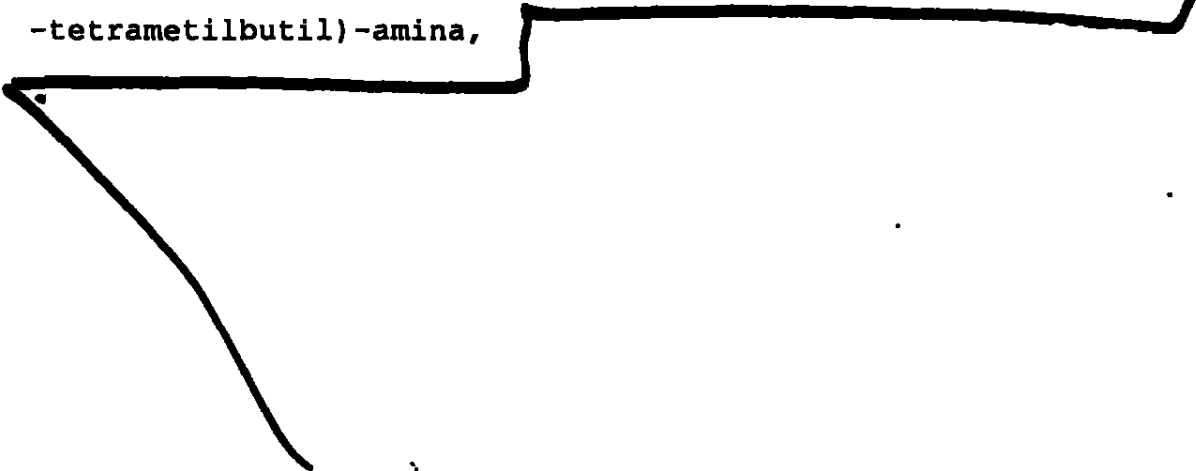
4.- Imidazo-3-il-aminas bicíclicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADAS porque comprenden,

7-cloro-2-furan-2-il-(6-isocianohexil)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

7-cloro-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,



N-[4-(8-benciloxi-3-ciclohexilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-acetamida,

3-(8-benciloxi-3-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino]-acetato de metilo,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-ciclohexilamina,

Ciclohexil-[6,8-dibromo-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]amina,

3-[3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenol

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]quinolin-1-il)-amina,



[6-(2-ciclohexil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-hexil]
-metilidin-amonio,

(2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)
-amina,

Ciclohexil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

Ciclohexil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

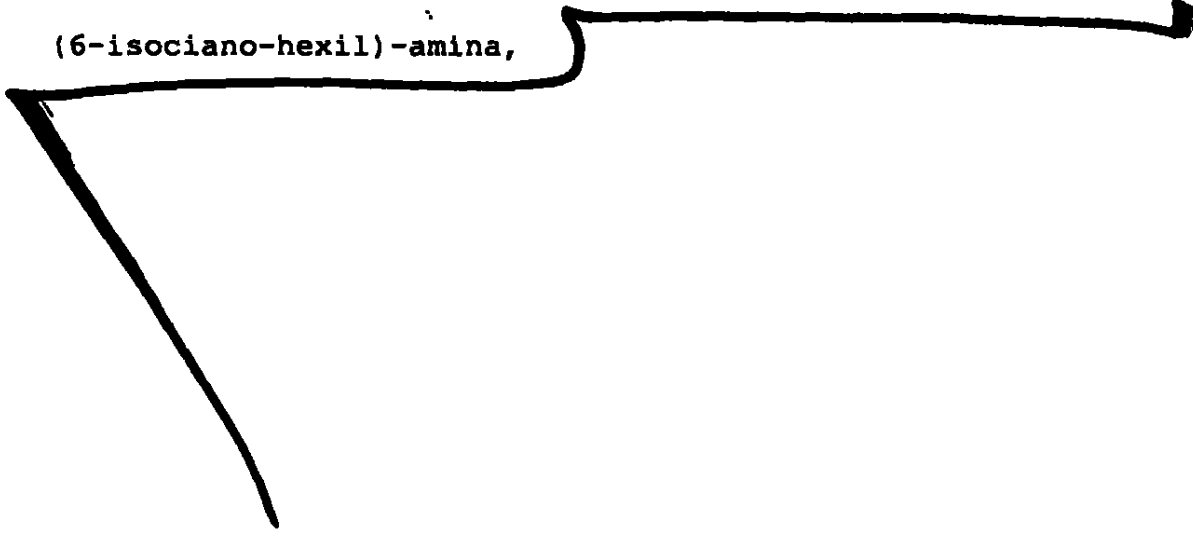
[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-
isocianohexil)-amina,

(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-
butil)-amina,

(2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-
butil)-amina,

(1,1,3,3-tetrametil-butil)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin--
-3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-
(6-isociano-hexil)-amina,



(6-isociano-hexil)-[2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

Ciclohexil-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

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

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

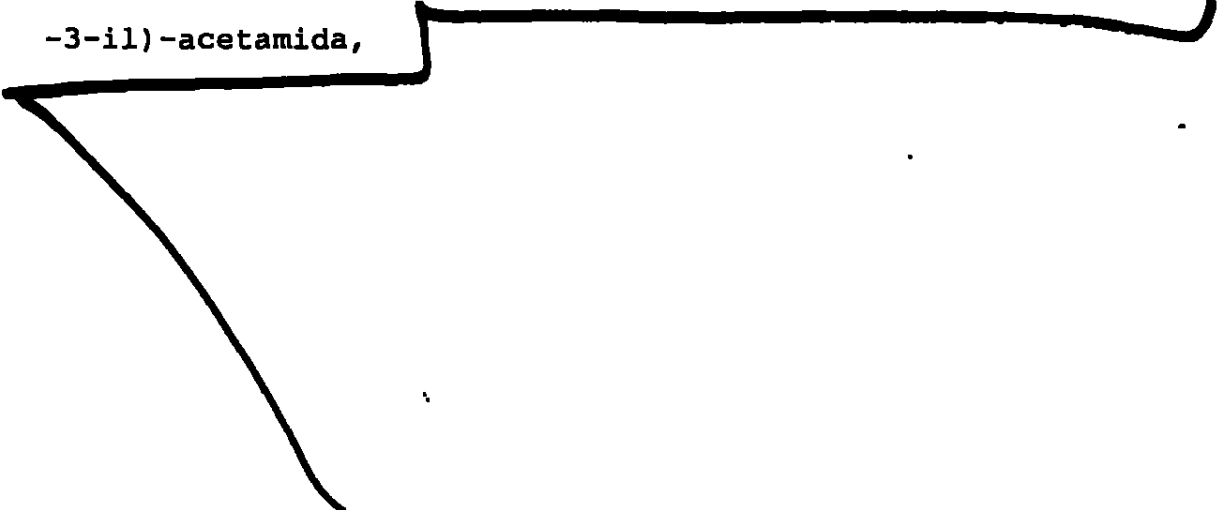
(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato de metilo,

(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato de metilo

Butil-(2-ciclohexil-5-propil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

N-ciclohexil-N-(6,8-dicloro-2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida,



N-ciclohexil-N-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida,

N-(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclohexil-acetamida,

(5-metil-2-fenantren-9-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-amina,

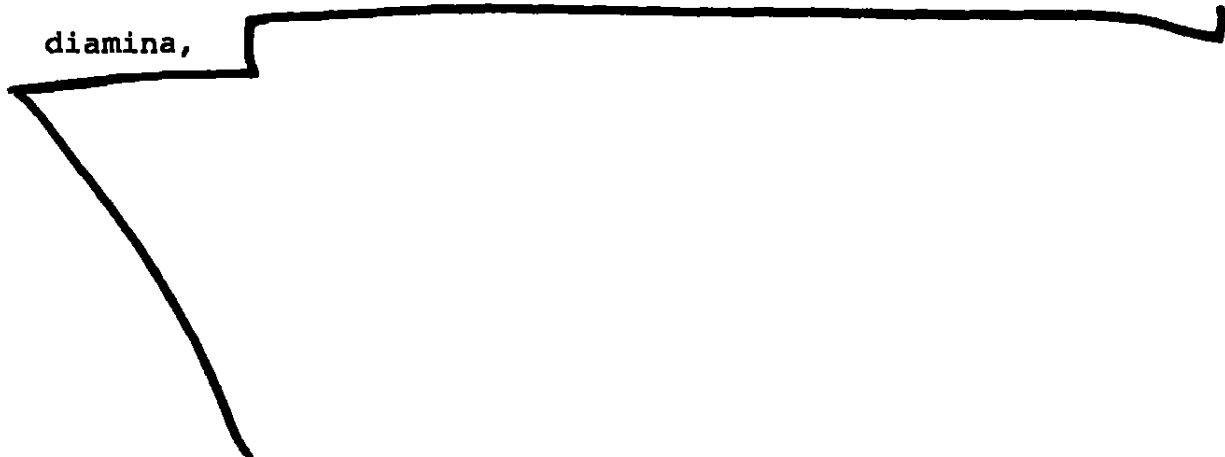
(2-antracen-9-il-7-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-butyl)-amina, o

Ciclohexil-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-amina.

5.- Medicamento que contiene como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I, según la reivindicación 1, en la cual R¹ hasta R⁷, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable.

6.- Medicamento según la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque contiene como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina cíclica elegida del grupo que comprende,

7-cloro-2-furan-2-il-(6-isocianohexil)-imidazo[1,2-a]pirimidin -3,5-diamina,



(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-(6-isociano-hexil)-amina,

7-cloro-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-imidazo[1,2-a]pirimidin-3,5-diamina,

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3 -tetrametilbutil)-amina,

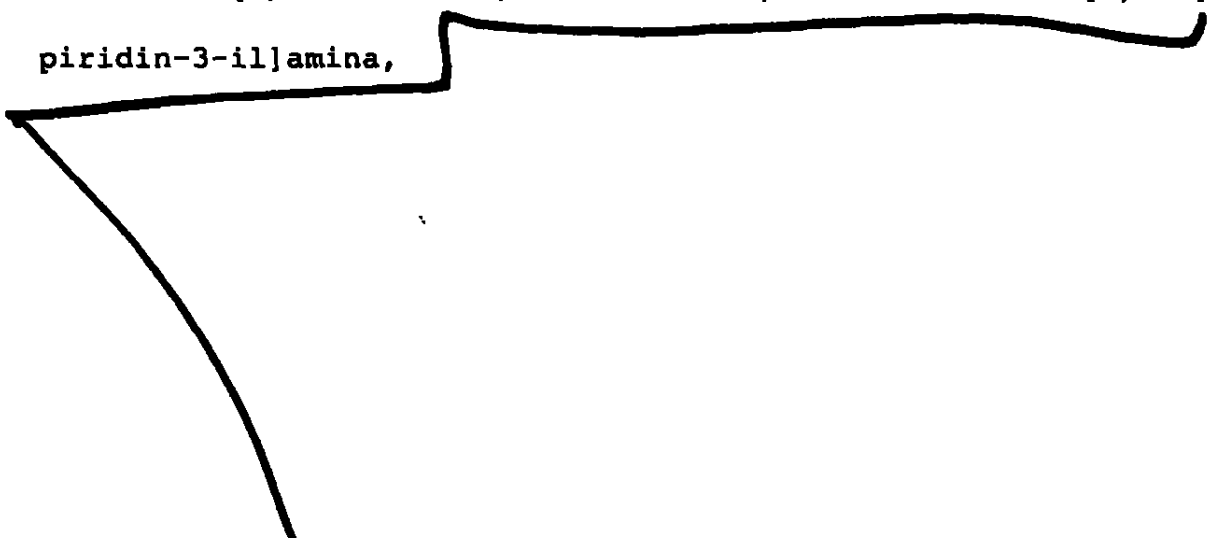
N-[4-(8-benciloxi-3-ciclohexilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenil]-acetamida,

3-(8-benciloxi-3-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-fenol,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino]-acetato de metilo,

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-ciclohexilamina,

Ciclohexil-[6,8-dibromo-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]amina,



3-[3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-fenol

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2-a]quinolin-1-il)-amina,

[6-(2-ciclohexil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-hexil]-metilidin-amonio,

(2,6-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

Ciclohexil-(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

Ciclohexil-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isocianohekil)-amina,

(2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,

(2,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(1,1,3,3-tetrametil-butil)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-(6-isociano-hexil)-amina,

(6-isociano-hexil)-[2-(2-metoxi-fenil)-6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina,

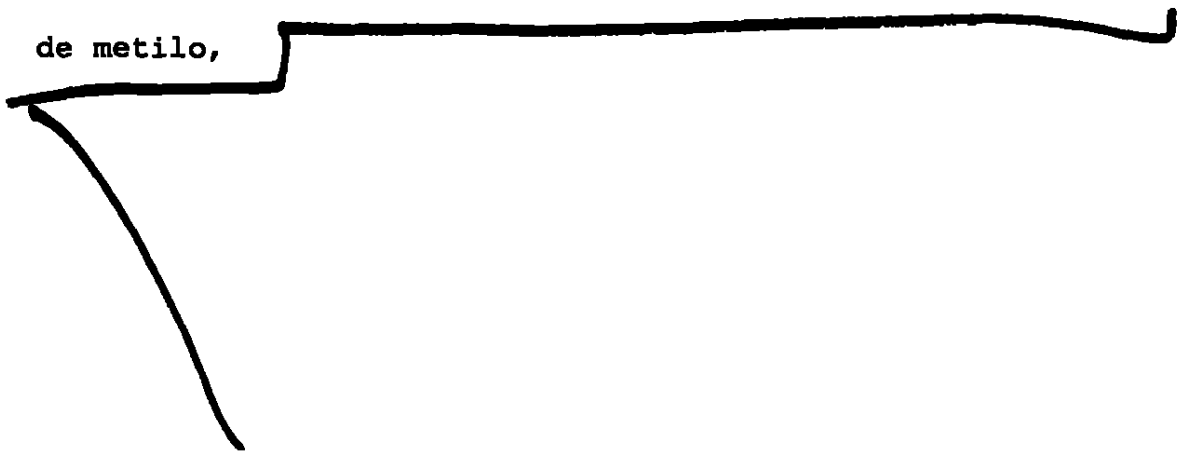
Ciclohexil-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

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

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

(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato de metilo,



(8-benciloxi-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilamino)-acetato de metilo

Butil-(2-ciclohexil-5-propil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-amina,

N-ciclohexil-N-(6,8-dicloro-2-furan-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida,

N-ciclohexil-N-(2-furan-2-il-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida,

N-(8-benciloxi-2-ciclohexil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-ciclohexil-acetamida,

(5-metil-2-fenantren-9-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina,

(2-antracen-9-il-7-metil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina, o

Ciclohexil-[7-metil-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il]-amina.

7.- Uso de al menos una imidazo-3-il-amina cíclica según las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, conjuntamente con uno o

varios excipientes para la preparación de un medicamento para combatir el dolor.

8.- Procedimiento de preparación de imidazo-3-il-aminas cíclicas según las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 por reacción de tres componentes a partir de amidina, aldehído e isonitrilo, CARACTERIZADO porque la síntesis de los compuestos se realiza en diclorometano como solvente en presencia de ácido perclórico, agregándose los reactivos sucesivamente en el orden amidina, aldehído e isonitrilo y los productos resultantes eventualmente se hacen reaccionar a continuación con un compuesto $R^2\text{Hal}$ o un isocianato $R^{\circ}\text{NCO}$.

Nota:

los folios

58 Tarjeta archivo temático

59 " " propietarios,
fueron retirados para archivo.

Noviembre 22, 2000

Nota: Se retiraron los folios 56, y 57 = extracto
para publicación Abril 11/2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (43)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00074643 00000000
Fecha (RDD): 2000-10-02 16:09:07

Folios: 59

Fecha: Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-74643

Fecha: 3 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.238 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N° 348, obra el poder
N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.



6258

Industria y Comercio**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES** R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-74643**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 3 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDIC .
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1924DO 074.643A 61 K 31 / 135 // 31 / 4985

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 22, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

60
64

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A

EXPEDIENTE 00-74543

AUTO 3532

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los 28 NOV. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 30 NOV. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia