

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

61

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00074643 00000001 Folios: 01
Fecha (AMD): 2000-12-21 15:58:23
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención para**
"IMIDAZO-3-IL-AMINAS BICICLICAS. PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACION Y MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENEN".-
Clase A.61.-Expediente número 00-074.643.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de 2 de Octubre de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 30 de Noviembre de 2000.

2. Anexas me permito presentar a usted:

- (1) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial;
- (2) Copias auténticas (2) de las primeras solicitudes de patente presentadas para el invento arriba nombrado, respecto de las cuales reivindico prioridad a saber:
 - (a) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud alemana número 19948437,6 de 8 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número 8033 correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones; y
 - (b) Copia auténtica debidamente certificada de la solicitud alemana número 19948434.1 de 8 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número 8020 correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones.
- (3) Comprobante de Pago número 77,515 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de tramitación correspondiente al excedente de palabras que

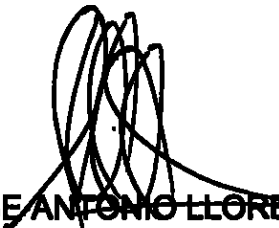
6266

contiene el extracto que debe aparecer en la Gaceta de la Propiedad Industrial en relación con la presente solicitud.

3. Anexo también me permito acompañar 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 solicitudes alemanas números 19948437.6 y 19948434.1, respecto de las cuales se reivindica prioridad en el presente caso.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

Exp 00-074.643

1063/67

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00074643 00000001 Folios: 01
Fecha (RD): 2000-12-21 15:58:23
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 77,515
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JOSE LLOREDA CANACHO & CO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2537892	8,915,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
204	50005-01-01	SOLICITUDES	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR D)
			TOTAL : \$ 102,000.00

CON: CIENTO DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Proyecto Gestión Documental S.A. de C.V.

64

Expediente No		00.074.643	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene arte final

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

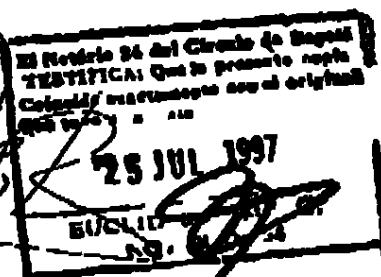
CERTIFICA

Que en los registros que se llevan en el Archivo de Legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIAGA DE HERRER** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN** según resolución No 599 de 17 de marzo de 1978

En la anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería expedida en Bogotá

Dada en Santafé de Bogotá, D.C. a los veintiseis días del mes de febrero de 1997

CARLOS GUILLERMO DIAZ HERRERA
Jefe Area de Legalizaciones



Grünenthal
00.074.643
1 70
66

TRADUCCION OFICIAL No. 8033

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

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 48 437.6, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 48 437.6
Fecha solicitud	8 de octubre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Derivados de imidazo-3-aminas bicíclicas sustituidas en el anillo seis
IPC:	C 07 D, A 61 K

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

Munich, 6 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Hoiß

(Cinta y sello de obles)

199 48 437.6

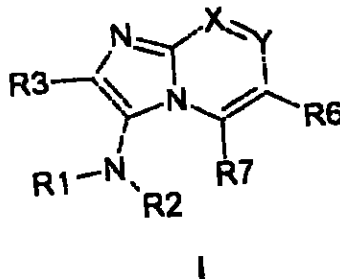
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Minjusticia

71
2
67

Reivindicaciones

1. Imidazo-3-il-aminas bicíclicas de la fórmula general 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 o 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-alquilo ramificado, PO(OR')₂ (R' = C₁-C₄-alquilo no ramificado o C₁-C₅-alquilo ramificado) Si(R^xR^yR^z) (en donde R^x, R^y y R^z representan independientemente entre si radicales C₁-C₄-

199 48 437.6

LUZ AMBAGA DE HERRER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 565 Injusticia

72
68

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, CH₂fenilo, CH₂CH₂R^d, en donde R^d representa fenilo eventualmente sustituido, o CONHR^e en donde R^e representa C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), C₃-C₈-cicloalquilo o fenilo eventualmente sustituido,

R³ representa C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), C₃-C₈-cicloalquilo, fenilo eventualmente sustituido, naftilo eventualmente sustituido, pirrol eventualmente sustituido, piridilo eventualmente sustituido, furano eventualmente sustituido, tiofeno eventualmente sustituido, antraceno eventualmente sustituido,

199 48 437.6

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
f. Arriaga
Resolución No.599 Minjusticia

73
4
69

fenantraceno eventualmente sustituido o
quinolina eventualmente sustituida,

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan independientemente entre si
hidrógeno, C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado),
NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, COOR, representando R
hidrógeno, C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado),
OR'' en donde R'' representa fenilo eventualmente
sustituido, bencilo eventualmente sustituido, C₁-C₄-
alquilo (ramificado o no ramificado) o

R⁴ y R⁵ o R⁵ y R⁶ o R⁶ y R⁷ 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 R⁴, R⁵, R⁶ y
R⁷ que no integran el puente representan hidrógeno,

con la condición que al menos uno de los radicales R⁴,
R⁵, R⁶ o R⁷ existentes en la molécula no sea hidrógeno y
que R³ no represente metilo, cuando R¹ represente metilo,
etilo, propilo o butilo, en forma de sus bases o sus
sales farmacéuticamente compatibles.

199 48 437.6

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

274
5/70

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 $n = 4, 5$ o 6 , ciclohexilo, $CH_2CO(OMetilo)$, 2,6-dimetilfenilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo o n-nutilo y

R^3 está seleccionado del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furanilo, 2-pirroilo, metilo, tert-butilo, 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 o 2, caracterizadas porque los radicales R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están seleccionados del grupo

199 48 437.6

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No 569 Minjusticia

75
6/21

que comprende hidrógeno, NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, metilo u OR'', siendo R'' = bencilo, o R⁶ y R⁷ juntos forman un puente -CH=CH-CH=CH- y los radicales R⁴ y R⁵, 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-N³-(6-isocianohexil)-imidazo[1,2- α]pirimidin-3,5-diamina,

(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il)-(6-isocianohexil)-amina,

7-cloro-N³-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-imidazo[1,2- α]pirimidin-3,5-diamina,

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

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

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

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

199 48 437.6

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

26
↗ 72

[8-benciloxi-2-(3,5-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-
α]piridin-3-il]-ciclohexil-amina,
Ciclohexil-[6,8-dibromo-2-(2-metoxifenil)-5-metil-
imidazo[1,2-α]piridin-3-il]-amina,
3-[3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-nitro-imidazo[1,2-
α]piridin-2-il]-fenol,
[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2-α]piridin-3-il]-
(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,
[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-
α]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina o
Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2-α]quinolin-1-il)-amina.

4. 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 compatible.
5. Medicamento según la reivindicación 5, caracterizado porque contiene como sustancia activa al menos una

199 48 437.6

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.598 Minjusticia

77
73
imidazo-3-il-amina cíclica elegida del grupo que
comprende,

7-cloro-2-furan-2-il-N³-(6-isociano-hexil)-imidazo[1,2-
α]pirimidin-3,5-diamina,

(5,7-dimetil-2-piridin-2-il-imidazo[1,2-α]pirimidin-3-
il)-(6-isocianohexil)-amina,

7-cloro-N³-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-2-tiofen-2-il-
imidazo[1,2-α]pirimidin-3,5-diamina,

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

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

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

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

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

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

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

199 48 437.6

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.568 Minjusticia

78
74

[6-bromo-2-(2-metoxifenil)-imidazo[1,2- α]piridin-3-il]-
(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina,
[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-imidazo[1,2-
 α]piridin-3-il]-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-amina o
Ciclohexil-(2-fenil-imidazo[1,2- α]quinolin-1-il)-amina
o sus sales farmacéuticamente compatibles.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en
los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 22 de noviembre 2000

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.599 Minjusticia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 48 437.6

Anmeldetag: 8. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminoderivate

IPC: C 07 D, A 61 K

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

München, den 6. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hof

Am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-
5 aminderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

10

Für einzelnen Verbindungen aus der Klasse der Imidazo-3-amine sind interessante pharmakologische Eigenschaften bekannt. So werden bestimmte Imidazo[1,2-
15 alpyridine als den Blutdruck senkende Wirkstoffe (GB-B-1,135,893), als Anthelminthika und Antimykotika (J. 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

20

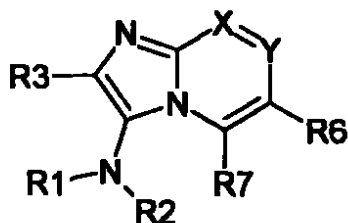
Erkrankungen insbesondere des Magens beschreiben auch EP-A-0 266 890 und J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Weitere, für einzelne Vertreter aus der Klasse der Imidazo-3-amine beschriebene pharmakologische Wirkungen sind antibakterielle Eigenschaften (Chem. Pharm. Bull.
25 1992, 40, 1170), antivirale Eigenschaften (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) sowie die Wirkung als Benzodiazepin-Rezeptor Antagonist (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

30

Angeichts dieser interessanten Wirkungen wurden in der Vergangenheit verschiedene Vertreter aus der Klasse der substituierten Imidazo-3-amine synthetisiert. Insbesondere wurde versucht, die Zahl der verfügbaren substituierten Imidazo-3-amine durch kombinatorische

- Syntheseverfahren zu vergrößern. 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 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 vereinzelt Imidazo-5-amine hergestellt wurden, beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.
- 15 Die gemäß dem Stand der Technik mögliche Variationsbreite der Substituenten am Amino-Stickstoff und in der 2-Position des Imidazolrings war jedoch begrenzt.
- 20 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, weitere bicyclische Imidazo-3-amine, bei denen mindestens ein Substituent an der Aminogruppe und an den nicht zum Imidazolring gehörenden Atomen des Sechsrings sowie der Substituent in der 2-Position des Imidazolrings von Wasserstoff verschieden sind, und diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung sind daher bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



82
78

worin

5 X CR⁴ oder N und Y CR⁵ oder N bedeuten mit der Maßgabe,
daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten,

10 R¹ (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls
substituiertes Phenyl, C₁-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-
Morpholino), 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei
15 R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder
unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder
verzweigtes C₁-C₅-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' =
unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl)
15 oder Si(R^xR^yR^z) (mit R^x, R^y, und R^z jeweils unabhängig
voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₁-
C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

20 R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt
oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht,
CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder
unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes
Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-
Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-
25 Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl
steht, CH₂Phenyl, CH₂CH₂R^d, wobei R^d für gegebenenfalls
substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e, wobei R^e für
C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-Cycloalkyl
oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht,
30 bedeutet

R³ C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₃-C₈-
Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
gegebenenfalls substituiertes Naphtyl, gegebenenfalls
35 substituiertes Pyrrol, gegebenenfalls substituiertes

Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substituiertes Anthracen, gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder gegebenenfalls substituiertes Chinolin
5 bedeutet,

R^4 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander C_1 - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , $COOR$, wobei R für Wasserstoff, C_1 - C_1 -
10 Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, OR'' , wobei R'' für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, C_1 - C_1 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder

15 R^4 und R^5 , R^5 und R^6 oder R^6 und R^7 eine viergliedrige, gegebenenfalls Doppelbindungen enthaltende Kohlenstoffbrücke, in der gegebenenfalls einzelne C-Atome durch Heteroatome wie N , O oder S ersetzt sein können, bedeuten und alle darüber hinaus vorhandenen,
20 nicht die Brücke bildenden Reste R^4 , R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff bedeuten,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der im Molekül vorhandenen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 nicht Wasserstoff
25 ist und R^3 nicht Methyl bedeutet, wenn R^1 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, in Form der Basen oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind dabei solche
30 Verbindungen, bei denen R^2 Wasserstoff bedeutet,

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe $(CH_2)_nCN$ mit $n = 4, 5$ oder 6 , Cyclohexyl, $CH_2CO(OMethyl)$, 2,6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl oder n-Butyl und

R³ ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl.

Die Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ sind erfindungsgemäß bevorzugt entweder ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, NO₂, NH₂, OH, CF₃, Cl, F, Br, CN, Methyl oder OR'' mit R'' = Benzyl, wobei mindestens einer der Reste R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ von Wasserstoff verschieden sein muß, oder R⁶ und R⁷ bilden gemeinsam eine Brücke -CH=CH-CH=CH- und die Reste R⁴ und R⁵, soweit vorhanden, bedeuten Wasserstoff.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß am Sechsring substituierte, bicyclische Imidazo-3-aminderivate ausgewählt aus der Gruppe

7-Chlor-2-furan-2-yl-N³-(6-isocyanoethyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin,
7-Chlor-N³-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,

- N -[4-(8-Benzoyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
3-(8-Benzoyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
5 [8-Benzoyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
[8-Benzoyloxy-2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexylamin,
Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-
10 imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
15 [6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder
Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin
20 Soweit die erfindungsgemäßen am Sechsring substituierten, bicyclischen Imidazo-3-aminderivate optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die Enantiomeren dieser Verbindungen und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung
25 Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I, in der R^1 bis R^7 , X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in Form
30 der Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, vorzugsweise der Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure,

Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure oder insbesondere der Salzsäure.

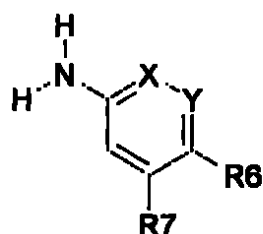
5 Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur potentielle Wirkstoffe für die im Stand der Technik genannten Indikationen sind, sondern auch analgetische Wirkung zeigen.

10 Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe

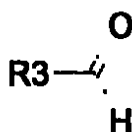
- 15 7-Chlor-2-furan-2-yl-Nⁱ-(6-isocyanoethyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin,
7-Chlor-N^j-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
20 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
N-[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
25 [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
[8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
30 Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,

- [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-
imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethyl-
butyl)-amin oder
Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin,
oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser
Verbindungen.
- 10 Zur Herstellung entsprechender Arzneimittel werden
neben mindestens einem erfindungsgemäßen Wirkstoff
Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel,
Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel
eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die
15 einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das
Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal,
intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder
örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation
eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten,
20 Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und
Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative
Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht
rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.
Erfindungsgemäße Wirkstoffe in einem Depot, in gelöster
25 Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter
Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind
geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral
oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die
erfindungsgemäßen Wirkstoffe verzögert freisetzen.
- 30 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge
variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von
der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad
der Erkrankung.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in der Weise, daß man Amidine mit der allgemeinen Formel II, insbesondere 2-Aminopyridin- und 2-Aminopyrimidinderivate, die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Ketonen oder vorzugsweise Aldehyden III und Isonitrilen IV in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt. R¹ bis R⁷, X und Y haben dabei die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



II



III



IV

Für einen problemlosen Ablauf der Reaktion ist es dabei wesentlich, daß die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin II, Keton oder Aldehyd III und Isonitril IV zugegeben werden. Vorzugsweise werden die Reaktionen in Dichlormethan bei einer Temperatur von vorzugsweise 0°C bis 40°C, insbesondere bei einer Temperatur von 10°C bis 20°C durchgeführt.

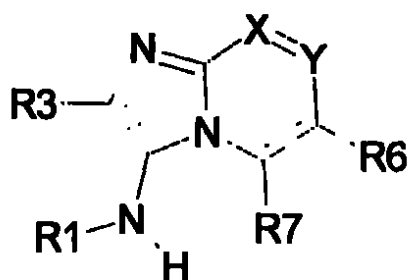
25

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R² nicht Wasserstoff bedeutet, werden die in der zuvor beschriebenen Reaktion entstehenden Verbindungen Ia, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst wurden, je nach gewünschtem Endprodukt mit einer Verbindung R²Hal,

30

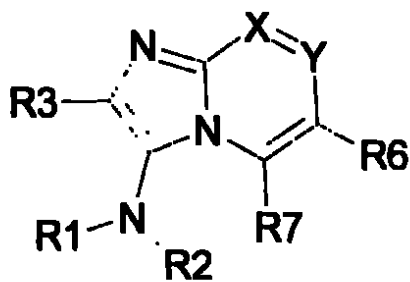
- 5 wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Säurechlorid, oder einem gegebenenfalls substituierten Isocyanat R^*NCO in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z.B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen $10^{\circ}C$ und $40^{\circ}C$ gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt:

10



Ia

- 1.) R^2Hal oder R^*NCO
 polymergebundenes Morpholin; DCM, $T = 10-40^{\circ}C$, 12-24h
 2.) polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)amin



I

Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem Tris(2-aminoethyl)amin (Hersteller: Novabiochem) oder 3-(3-Mercaptophenyl)propanamidomethylpolystyrol aus dem Reaktionsgemisch entfernt und das Filtrat vorzugsweise in einer Vakuumzentrifuge aufkonzentriert. Das gesamte Verfahren läßt sich ohne weiteres auch in einer automatisierten Syntheseanlage durchführen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure 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.

25

Beispiele:

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

30

Die Synthese der erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark nach folgender allgemeiner Synthesevorschrift:

91
87

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf der Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde 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

Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C in einem der Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde 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 wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer 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 wurde das Reaktionsgemisch erneut mit 1,5 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde 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.

5

Beispiel 1

7-Chlor-2-furan-2-yl-N'-(6-isocyano-hexyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin (1)

Verbindung 1 wurde gemäß der allgemeinen

10 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2,6-Diamino-4-chlorpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Furfural-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

15 Berechnete Masse 360,85; gefundene Masse M-H = 359,2 (ESI-MS)

Beispiel 2

20 (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin (2)

Verbindung 2 wurde gemäß der allgemeinen

Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

25 Berechnete Masse 360,85; gefundene Masse M-H = 359,2 (ESI-MS)

30 **Beispiel 3**

(2-Cyclohexyl-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin (3)

Verbindung 3 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml 2-Amino-6-methylpyridin-
Lösung (0 1 M, DCM), 0 575 ml 1,1,3,3-
Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0 2 M, DCM), 0 500 ml
5 Cyclohexancarbaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt
Berechnete Masse 341,54, gefundene Masse M+H = 342,4
(ESI-MS)

10 **Beispiel 4**

7-Chlor-N'-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-
imidazo[1,2-α]pyrimidin-3,5-diamin (4)

Verbindung 4 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml 2,6-Diamino-4-
15 chlorpyrimidin-Lösung (0 1 M, DCM), 0 575 ml 1,1,3,3-
Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0 2 M, DCM), 0 500 ml
Thiophen-2-carbaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt
Berechnete Masse 377,94, gefundene Masse M+H = 378,3
20 (ESI-MS)

Beispiel 5

[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-
yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (5)

25 Verbindung 5 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml 2-Amino-5-brompyridin-
Lösung (0 1 M, DCM), 0 575 ml 1,1,3,3-
Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0 2 M, DCM), 0 500 ml
2-Methoxy-benzaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
30 Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt
Berechnete Masse 430,39, gefundene Masse M+H₂O = 447,3
(ESI-MS)

Beispiel 6

[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-
imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-
amin (6)

Verbindung 6 wurde gemäß der allgemeinen

- 5 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-methylpyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

- 10 Berechnete Masse 553,34; gefundene Masse $M+H_2O$ = 572,1 (ESI-MS)

Beispiel 7

N-[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2-
15 α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid (7)

Verbindung 7 wurde gemäß der allgemeinen

- 20 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexyl-isocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 4-Acetamidobenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

berechnete Masse 454,58; gefundene Masse $M+H$ = 455,4 (ESI-MS)

25 Beispiel 8

3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-
yl)-phenol (8)

Verbindung 8 wurde gemäß der allgemeinen

- 30 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml n-Butylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 387,49; gefundene Masse M+H = 388,4
(ESI-MS)

5

Beispiel 9

[8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-
 α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester (9)

- 10 Verbindung 9 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-
benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml
Isocyanoessigsäuremethylester-Lösung (0.2 M, DCM),
0.500 ml 3,5-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)
15 und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 447,50; gefundene Masse M+H = 448,3
(ESI-MS)

Beispiel 10

- 20 [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-
 α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin (10)
Verbindung 10 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3-
benzyloxy-pyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml
25 Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3,5-
Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 457,58; gefundene Masse M+H = 458,5
(ESI-MS)

30

Beispiel 11

Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-
imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin (11)

- Verbindung 11 wurde gemäß der allgemeinen
35 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-

methypyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml
Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-
Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

5 Berechnete Masse 457,58; gefundene Masse M+H = 458,5
(ESI-MS)

Beispiel 12

3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2-
10 α]pyridin-2-yl]-phenol (12)

Verbindung 12 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-nitropyridin-
Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethyl-
phenylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-
15 Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 376,42; gefundene Masse M+H = 375,3
(ESI-MS)

20 **Beispiel 13**

[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2-α]pyridin-3-
yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin (13)

Verbindung 13 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-5-brompyridin-
25 Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-
Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml
2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 430,39; gefundene Masse M+H₂O = 447,3
30 (ESI-MS)

Beispiel 14

[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-
imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-
35 amin (14)

Verbindung 14 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Amino-3,5-dibrom-6-
methypyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-
Tetramethylbutylisocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml
5 2,3-Dimethoxy-benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 553,34; gefundene Masse $M+H_2O$ = 572,1
(ESI-MS)

10 **Beispiel 15**

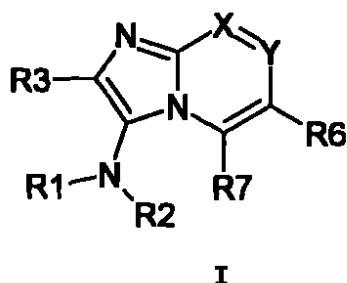
Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin
(15)

Verbindung 15 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminochinolin-Lösung
15 (0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisocyanid-Lösung (0.2
M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und
10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 341,46; gefundene Masse $M+H$ = 342,3
(ESI-MS)

Patentansprüche:

1. Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,

5



10

worin

X CR⁴ oder N und Y CR⁵ oder N bedeuten mit der Maßgabe, daß X und Y nicht gleichzeitig N bedeuten,

15

R¹ (CH₂)_nCN mit n = 4, 5 oder 6, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, OH, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, CO(OR') (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl), PO(OR')₂ (mit R' = unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl oder verzweigtes C₁-C₅-Alkyl) oder Si(R^xR^yR^z) (mit R^x, R^y, und R^z jeweils unabhängig voneinander C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

25

30

R² Wasserstoff, COR^b, wobei R^b für C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, CH₂CH₂CO(OR^c), wobei R^c für C₁-C₄-

Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl,
 gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
 gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-
 Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes
 5 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder
 Furoyl steht, CH_2Phenyl , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, wobei R^d für
 gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder
 CONHR^e , wobei R^e für $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder
 unverzweigt), $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$ oder gegebenenfalls
 10 substituiertes 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 Naphtyl,
 15 gegebenenfalls substituiertes Pyrrol,
 gegebenenfalls substituiertes Pyridyl,
 gegebenenfalls substituiertes Furan,
 gegebenenfalls substituiertes Thiophen,
 gegebenenfalls substituiertes Anthracen,
 20 gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder
 gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet,

R^4 , R^5 , R^6 und R' jeweils unabhängig voneinander $\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_4\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), NO_2 , NH_2 , OH ,
 25 CF_3 , Cl , F , Br , CN , COOR , wobei R für Wasserstoff,
 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt) steht, OR'' ,
 wobei R'' für gegebenenfalls substituiertes
 Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, $\text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_4\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder

30 R^4 und R^5 , R^5 und R^6 oder R^4 und R^6 eine
 viergliedrige, gegebenenfalls Doppelbindungen
 enthaltende Kohlenstoffbrücke, in der
 gegebenenfalls einzelne C-Atome durch Heteroatome
 35 wie N, O oder S ersetzt sein können, bedeuten und

alle darüber hinaus vorhandenen, nicht die Brücke bildenden Reste R^4 , R^5 , R^6 und R^7 Wasserstoff bedeuten

5 mit der Maßgabe, daß mindestens einer der im Molekül vorhandenen Reste R^4 , R^5 , R^6 oder R^7 nicht Wasserstoff ist und R^3 nicht Methyl bedeutet, wenn R^1 Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, in Form der Basen oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen

10

2 Bicyclische Imidazo-3-amine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 Wasserstoff bedeutet,

15

R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe $(CH_2)_nCN$ mit $n = 4, 5$ oder 6 , Cyclohexyl, $CH_2CO(OMethyl)$, 2,6-Dimethylphenyl, 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl oder n-Butyl und

20

R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, 2-(Trifluormethyl)-phenyl

25

30

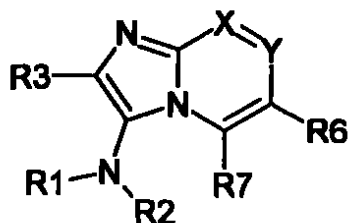
3. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 , R^5 , R^6 und R^7 ausgewählt sind aus der Gruppe Wasserstoff, NO_2 , NH_2 , OH , CF_3 , Cl , F , Br , CN , Methyl oder OR'' mit $R'' =$ Benzyl oder R^6 und R^7 gemeinsam eine Brücke $-CH=CH-CH=CH-$ bilden und die Reste R^1 und R^6 , soweit vorhanden, Wasserstoff bedeuten.
- 5
4. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um
- 10
- 7-Chlor-2-furan-2-yl- N^1 -(6-isocyanoheptyl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
- (5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-
- 15 α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanoheptyl)-amin,
- 7-Chlor- N^1 -(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
- [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
- 20 N -[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
- 3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
- [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-
- 25 α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester, f. n.
- [8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
- Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
- 30 3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
- [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-

- 3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-
imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-
tetramethylbutyl)-amin oder
- 5 Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-
amin handelt.
4. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens
ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen
10 Formel I gemäß Anspruch 1, in der R¹ bis Rⁿ, X und
Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in
Form der freien Base oder eines pharmazeutisch
akzeptablen Salzes.
- 15 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, dadurch
gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens
ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der
Gruppe
- 20 7-Chlor-2-furan-2-yl-N¹-(6-isocyano-hexyl)-
imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
(5,7-Dimethyl-2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-
 α]pyrimidin-3-yl)-(6-isocyanohexyl)-amin, --
7-Chlor-N²-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-2-thiophen-2-
yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3,5-diamin,
- 25 [6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-
3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
N-[4-(8-Benzyloxy-3-cyclohexylamino-imidazo[1,2-
 α]pyridin-2-yl)-phenyl]-acetamid,
- 30 3-(8-Benzyloxy-3-butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-
2-yl)-phenol,
[8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-
 α]pyridin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
[8-Benzyloxy-2-(3,5-dimethoxyphenyl)-imidazo[1,2-

- 5 α]pyridin-3-yl]-cyclohexyl-amin,
Cyclohexyl-[6,8-dibrom-2-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-amin,
3-[3-(2,6-Dimethylphenylamino)-6-nitro-
imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl]-phenol,
[6-Brom-2-(2-methoxyphenyl)-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin,
[6,8-Dibrom-2-(2,3-dimethoxyphenyl)-5-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl]-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-amin oder
10 Cyclohexyl-(2-phenyl-imidazo[1,2- α]chinolin-1-yl)-amin
oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser
15 Verbindungen enthält.

Zusammenfassung

Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



5

I

in Form der Basen oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen
Salze und Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff
mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der
allgemeinen Formel I in Form der Base oder eines
pharmazeutisch akzeptablen Salzes

10

TRADUCCION OFICIAL No. 8020

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

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 48 434.1, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 48 434.1
Fecha solicitud	8 de octubre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Biblioteca de sustancias que contiene imidazo-5-il-amina bicíclicas y/o imidazo-3-il-aminas bicíclicas
IPC:	C 07 D, C 07 B

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

Munich, 12 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Ebert

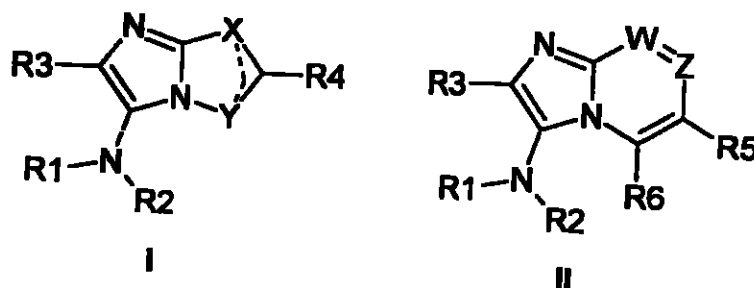
(Cinta y sello de oblea)

199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.588 Minjusticia

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

R¹ representa C(CH₃)₃, (CH₂)₆CN, fenilo eventualmente sustituido, C₄-C₈-cicloalquilo, CH₂CH₂R (R=4-morfolino), 1,1,3,3-tetrametilbutilo, o CH₂R^a, representando R^a hidrógeno, C₁-C₈alquilo (ramificado o no ramificado), CO(OR') (con R' = C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado)) o PO(OR'')₂ (con R'' = C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado)) o Si(R^xR^yR^z) (en donde R^x, R^y y R^z representan independientemente entre sí C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), C₄-C₈-cicloalquilo o fenilo),

199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE AERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 689 Minjusticia

107
103

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,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

108
104

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,

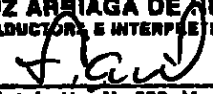
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), flúor, cloro, bromo, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , en donde R^f representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), o fenilo eventualmente sustituido, 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

109
109

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

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.598 Mjjusticia

140
106

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-

11
107

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-

199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No.598 Minjusticia

112
108

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-

113
109

fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-
 di(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-
 difluorofenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-diclorofenilo,
 2,5-dimetilfenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-
 diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-dimetil-fenilo,
 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-
 trifluorofenilo, 2,4,6-trimetilfenil, o
 pentafluorofenilo, y

para el caso que R^d represente un radical sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-carboxifenilo, 4-acetilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-hidroxifenilo.

4. Uso de una biblioteca de sustancias según una de las reivindicaciones 1 a 3 en un procedimiento de investigación del efecto biológico como producto farmacéutico o fitoprotector.
5. Procedimiento de preparación de una biblioteca de sustancias según una de las reivindicaciones 1 a 4 por una reacción de tres componentes a partir de amidina,

199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

149
110

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.

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-dimetilfenil)-amina,

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

12 116 112

ter-butil-(6-metil-2-piridin-2-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter-butil-(6-metil-2-piridin-3-il-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter-butil-(5,7-dimetil-2-fenil-imidazol[1,2-a]-piridin-3-il)-amina,
ciclohexil-(2-ciclohexil-imidazol[1,2-a]piridin-3-il)-amina,
ter-butil-(6-metil-2-fenil-imidazol[1,2-a]-piridin-3-il)-amina,
y/o butil-(2-fenil-imidazol[1,2-a]pirazin-3-il)amina, o
sus sales farmacéuticamente compatibles.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia
en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 15 de noviembre 2000.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.508 de Justicia



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 48 434.1

Anmeldetag: 08. 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 12. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

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

5

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-
alpyridine 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 Kreislaufkrankungen 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.

10

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.

15

20

25

30

35

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

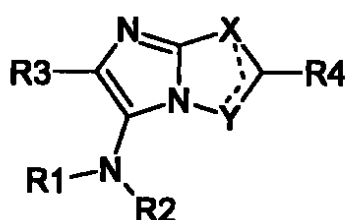
unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden können.

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.

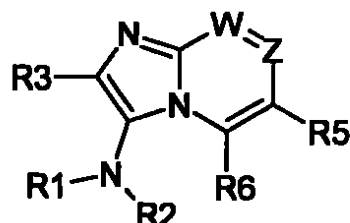
10

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



I



II

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^n , wobei R^n für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')$ (mit $R'' = C_1$ - C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^*R^{\dagger}R^{\ddagger})$ (mit R^* , $R^{\dagger}$, und $R^{\ddagger}$ 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
 5 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
 10 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_1-C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
 15 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
 20 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,

25 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
 30 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
 35 (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
5 $CH_2CO(OR')$, wobei R' jeweils die oben angegebene
Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte
Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der
allgemeinen Formel I R^4 und R^6 gemeinsam eine Brücke
 $=CR^1-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^1=CH-CH=$ bilden, wobei R^1 für
10 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^3 und Z CR''
bedeutet, R^3 und R^5 gemeinsam eine Brücke $=CR^1-CH=CH-CH=$
oder $=CH-CR^1=CH-CH=$ bilden, wobei R^1 für H, F, Cl, Br,
15 I, OH oder C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)
steht und R^1 die oben angegebene Bedeutung hat.

Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Phenylgruppe
ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe
20 4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-
phenyl, 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-Dichlor-
25 phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Di-
methoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethyl-
phenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluor-
phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxy-phenyl,
2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-
30 Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-
Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Tri-
fluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-
Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl oder 4-
Acetoxy-3-methoxyphenyl.

123
119

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-

5 typhenyl, 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-
 10 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

20 für den Fall, daß R² eine substituierte Phenylgruppe
 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

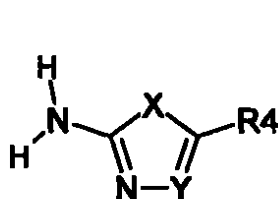
- 15 und IV, hier insbesondere 3-Aminopyrazol-, 3-Amino-1,2,4-triazol-, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol- 2-Aminothiazol, 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrazin und 2-

Aminopyrimidinderivate die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka,

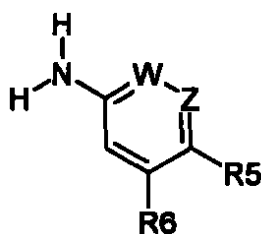
- 20 Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Aldehyden V und Isonitrilen VI, die entweder

kommerziell erhältlich sind oder in an sich bekannter Weise hergestellt wurden, in Gegenwart von 20%-iger

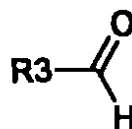
- 25 Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt.



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.

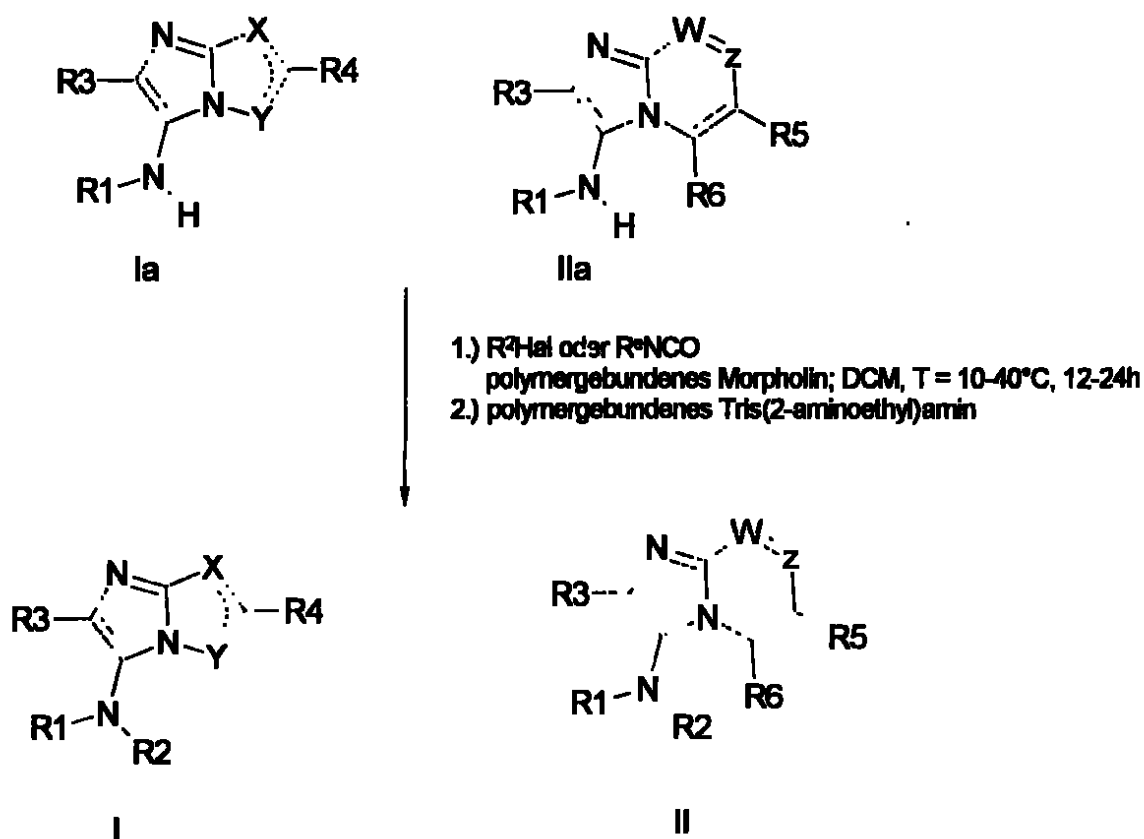
In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren in der Weise durchgeführt,

15 daß das Amidin III bzw. IV in perchlorsauren 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 R² 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 R²Hal, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder

30 Säurechlorid, oder einem Isocyanat RⁿNCO 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 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 physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure 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

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-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-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, 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

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

30

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

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

133
129

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

134
130

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:

35

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

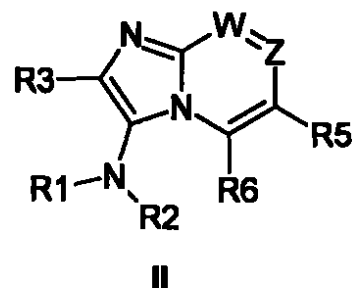
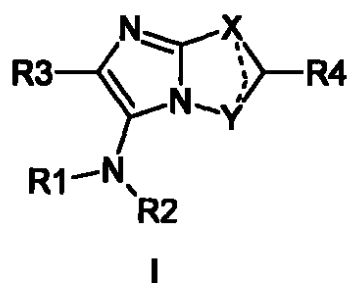
5 Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung, was bei dieser Strukturklasse aufgrund bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht zu erwarten war

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 $C(CH_3)_3$, $(CH_2)_5CN$, gegebenenfalls substituiertes
Phenyl, C_4-C_8 -Cycloalkyl, CH_2CH_2R ($R = 4$ -
Morpholino), 1,1,3,3-Tetramethylbutyl oder CH_2R^n ,
15 wobei R^n 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_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel II, bei denen W CR^5 und Z CR^6 bedeutet, R^5 und R^6 gemeinsam eine Brücke $=\text{CR}^5-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^6$ oder $=\text{CH}-\text{CR}^5=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^6$ bilden, wobei R^5 für H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R^6 die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Substanzbibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

für den Fall, daß R^3 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-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxy-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrroli-

dino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Trifluormethyl)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-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-Dimethyl-furfuryl), 2-[5-(2-Chlorophenyl)furfuryl], 2-(5-Ethylfurfuryl), 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-Methylthiophenyl), 2-(5-Ethylthiophenyl), 2-(3-Methylthiophenyl), 2-(4-Bromo-thiophenyl), 2-(5-Nitrothiophenyl), 5-(2-Carbonsäurethiophenyl), 2-[4-(Phenylethyl)thiophenyl], 2-[5-(Methylthio)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 Phenyl-
gruppe 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-Dichlor-
10 phenyl, 2-Acetyl-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Di-
methoxyphenyl, 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-
15 Dimethoxyphenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 3-
Methoxyphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-
Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-(Trifluormethyl-
phenyl, 4-tert . Butylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-
Iodphenyl, 4-Iodphenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Nitro-
20 phenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Nitro-
phenyl, 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-
25 (Trifluormethoxy)-phenyl,

für den Fall, daß R² eine substituierte Phenyl-
gruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-
Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-
30 (Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxy-
phenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluor-
phenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(Trifluor-
methoxy)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,
- 15 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.
- 20
4. Verwendung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 in einem Testverfahren auf biologische Wirkung als Pharmazeutikum oder Pflanzenschutzmittel.
- 25
5. Verfahren zur Herstellung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 durch Dreikomponentenreaktion aus Amidin, Aldehyd und Isonitril, dadurch gekennzeichnet, daß die
- 30 Synthese der Verbindungen in einer automatisierten Parallelsyntheseanlage in Dichlormethan als Lösungsmittel und in Gegenwart von Perchlorsäure erfolgt, wobei die Ausgangsverbindungen nacheinander in der Reihenfolge Amidin, Aldehyd
- 35 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.

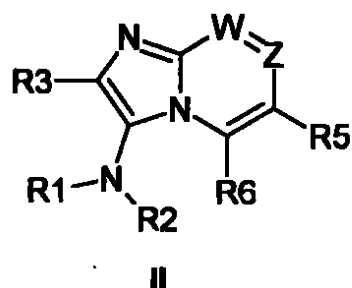
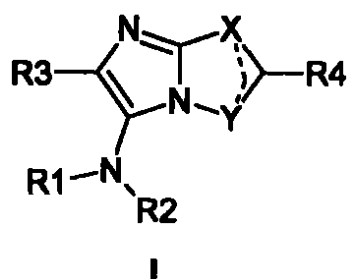
- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet,
daß das Amidin in perchlorsaurer Dichlormethan-
Lösung vorgelegt und die weiteren
Ausgangsverbindungen als Lösungen in Dichlormethan
in der angegebenen Reihenfolge zu der
10 perchlorsauren Dichlormethan-Lösung des Amidins
gegeben werden.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen
Formeln I oder II gemäß Anspruch 1, in denen R^1 bis
15 R^{10} , W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene
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)-
25 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,
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-
a]pyridin-3-yl)-amin,
- 20 und/oder Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-
yl)-amin
oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze
eingesetzt werden.

~~146~~
142

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.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 147

Radicación no 00-74643

Concepto Técnico no 777

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/135
731/4985

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s) x Anexa al acta final
2 (12x12cm), 1 (6x6cm)

EXAMINADOR TÉCNICO

202039

Bogotá D. C., 11 Abril / 2002

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	00-74643
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	798
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los 06 JAN. 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 31-10-2002 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 521 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 30-10-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 29-01-2003 y SI NO se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202039