

78 75

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 00074644 00000001	Folios: 101
Fecha (AMD): 2000-11-29 17:31:10	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S D.

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de
Invención para "IMIDAZO-3-IL-AMINAS BICICLICAS,
MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENEN, SU USO PARA
LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS Y
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN".-Clase A61.-
Expediente número 00-074.644.-

1. Me refiero a solicitud arriba nombrada de 2 de Octubre de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copias autenticas (2) de las primeras solicitudes de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber:
 - (a) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 199 48 434.1 de 8 de Octubre de 1999, junto con la traducción Oficial No. 8020, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;
 - (b) Copia autentica debidamente certificada de la solicitud alemana número 199 48 436.8 de 8 de Octubre de 1999, junto con la traducción Oficial No. 8032, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;

79
76

(2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de las solicitudes alemanas número 199 48 434.1 y 199 48 436.8, respecto de las cuales se reivindica prioridad en el presente caso.

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

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

80

77

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

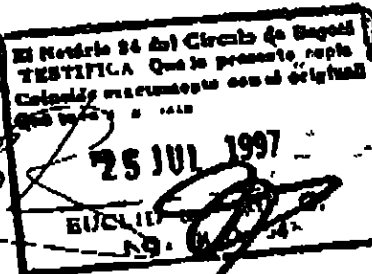
CERTIFICA

Que al revisar los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIAGA DE HERNANDEZ** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN** según resolución No. 500 de 11 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la persona que se identificó con cédula de extranjería No. 1234567 expedida en Bogotá.

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

CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTTA
Jefe Area de Legalizaciones



COMO NOTARIO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

23 OCT 2000
JUAN MANUEL BOTERO MELO
NOTARIO

Grünenthal
08.074.644
85
78

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

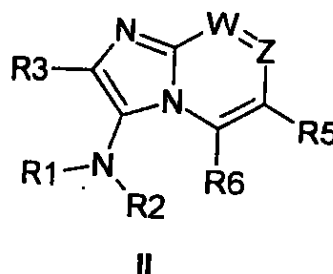
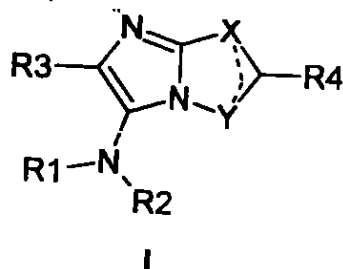
(Cinta y sello de oblea)

199 48 434.1

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

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

83
80

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 HER
TRADUCTORA E INTERPRETE U...

Resolución No. 529 (Ampliación)

84
81

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

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-

86.
83

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-

87
84

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-

88
85

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-

199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE HEIDER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No.599 Minuteficia

89
86

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.539 Minjusticia

90
87

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^*NCO .

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.

91
88

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,

92
12/ 89

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 HERRERA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herrera
Resolución No.599 de 1997 (Justicia)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 48 434.1

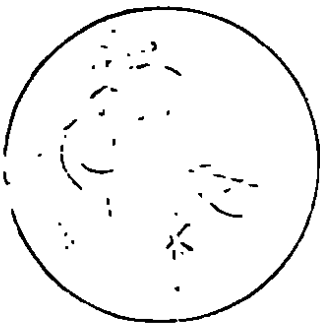
Anmeldetag: 08. Oktober 1999

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

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

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

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



Die entsprechenden Verbindungen sind als starke Angiotensin-Antagonisten beschrieben, die in Arzneimitteln zur Behandlung von 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.

25 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.

20

25

30

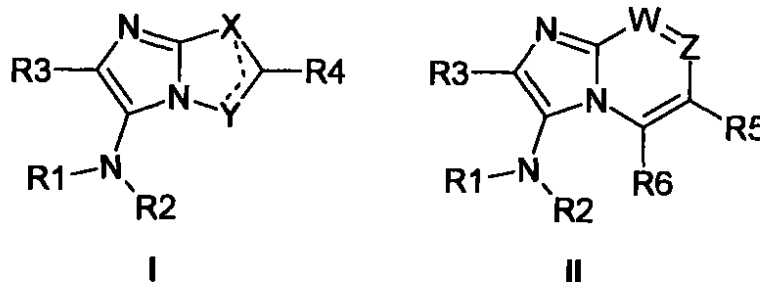
35

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.

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



worin

- 20 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^a , wobei R^a für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit $R'' = C_1-C_4$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^xR^yR^z)$ (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,

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^d und R^e gemeinsam eine Brücke $=CR^i-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^i=CH-CH=$ bilden, wobei R^i 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^g und Z CR^{10} bedeutet, R^5 und R^6 gemeinsam eine Brücke $=CR^j-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^j=CH-CH=$ bilden, wobei R^j für H, F, Cl, Br,
- 15 I, OH oder C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R^i die oben angegebene Bedeutung hat.

- Für den Fall, daß R^j eine substituierte Phenylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe
- 20 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-Di-
- 25 methoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-
- 30 Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl oder 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl.

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

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

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

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

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

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

15

Bevorzugt sind erfindungsgemäß außerdem solche Verbindungen, bei denen

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,

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, 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

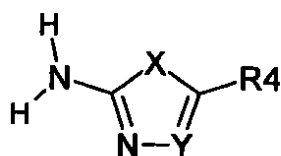
Gegenstand der Erfindung ist außerdem das Herstellverfahren für eine erfindungsgemäße Substanzbibliothek, welches in der Weise durchgeführt wird, daß man Amidine mit der allgemeinen Formeln III

- 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-

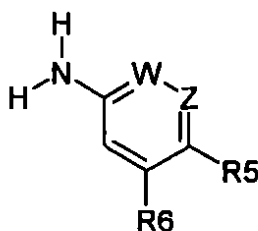
Aminopyrimidinderivate die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka,

- 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

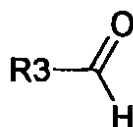
- 25 Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt.



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.

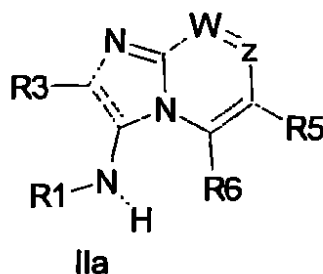
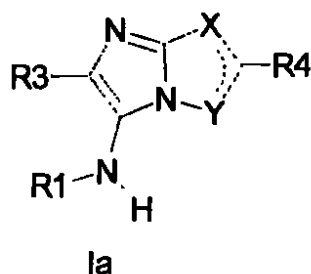
In einer bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße Verfahren in der Weise durchgeführt,

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

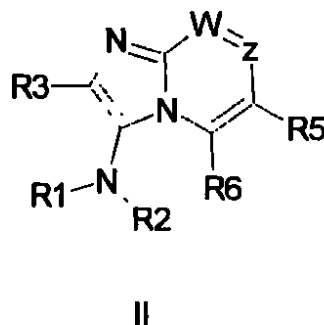
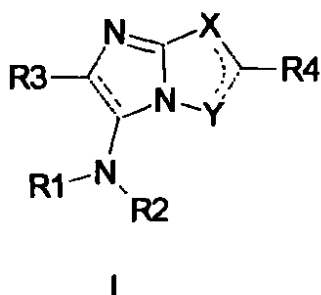
20 Zur Herstellung von Verbindungen, in denen R² nicht Wasserstoff bedeutet, schließt sich an den zuvor beschriebenen Reaktionsschritt ein zusätzlicher Schritt an, bei dem die zuvor entstandenen Verbindungen Ia und/oder IIa, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst

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:



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Beispiele:

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

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

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

- 10 1.) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO₄ in Dichlormethan
- 2.) 0,5 ml einer 0,3 M Aldehyd-Lösung in Dichlormethan
- 3.) 0,575 ml einer 0,2 M Isonitril-Lösung in Dichlormethan

15

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

20

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

25

30

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

109
106

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

40.
107

10 μ l 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

10 (2-Phenyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-
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
 μ l 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

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

35

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

40

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

45

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

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

Pharmakologische Untersuchungen:

5 Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

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

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

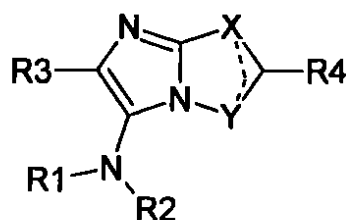
$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

- 5 Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung, was bei dieser Strukturklasse aufgrund bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht zu erwarten war.
- 10 Die Ergebnisse der Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

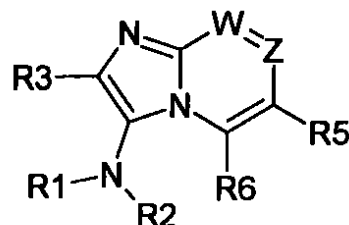
Beispiel	erfindungs- gemäße Verbindung Nr.	% Hemmung d Writhing Reaktionen 10 mg/kg i.v.
1	1	51
2	2	56
3	3	87
4	4	64
5	5	56
6	6	63
7	7	90
8	8	67
9	9	53
9	10	25
9	11	77
9	12	89
9	13	77
9	14	45
9	15	66
9	16	66
9	17	77

Patentansprüche:

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



I



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^a ,
15 wobei R^a für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt
oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -
Alkyl (verzweigt oder 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,
- 5
- R^3 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, 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,
- 10
- 15
- 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,
- 20
- W CR^9 oder N bedeutet und Z CR^{10} oder N bedeutet mit der Maßgabe, daß W und Z nicht beide N bedeuten,
- 25
- 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 $\text{CO(OR}^i)$ ($\text{R}^i = \text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$
- 30
- 35

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^3 und Z CR^4 bedeutet, R^3 und R^4 gemeinsam eine Brücke $=\text{CR}^3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^4$ oder $=\text{CH}-\text{CR}^3=\text{CH}-\text{CH}=\text{CR}^4$ bilden, wobei R^3 für H, F, Cl, Br, I, OH oder C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R^4 die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Substanzbibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

für den Fall, daß R^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-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrroli-

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 R^3 eine substituierte 1-Naphthylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 4-Dimethylamino-naphthyl, 2-Ethoxynaphthyl, 4-Methoxynaphthyl,

10

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

10
15
20
25

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

30

- 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 R¹ 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 und Isonitril zugegeben werden und die
- 35

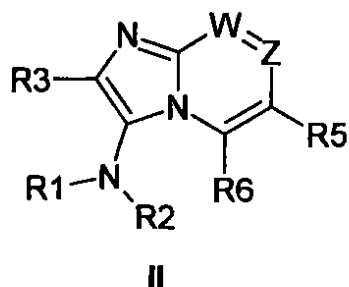
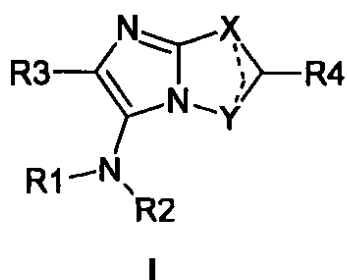
entstehenden Produkte gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$ oder einem Isocyanat $R^2\text{NCO}$ umgesetzt werden.

- 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.
- 15 7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen
Formeln I oder II gemäß Anspruch 1, in denen R^1 bis
 R^{10} , W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene
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-
20 a]pyridin-3-yl)-amin,
und/oder Butyl-(2-phenyl-imidazo[1,2-a]pyrazin-3-
yl)-amin
oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze
eingesetzt werden.

Zusammenfassung:

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



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

Grünenthal
00-074644
1 123
120

TRADUCCION OFICIAL No. 8032

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 48 436.8, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente:	199 48 436.8
Fecha solicitud	8 de octubre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Derivados de imidazo-5-il-aminas bicíclicas
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, 06 de septiembre 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p.e.) Fdo.: firma ilegible
Hoiß

(Cinta y sello de oblea)

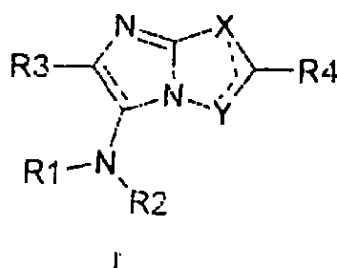
199 48 436.8

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.599 Minjusticia

124
121

REIVINDICACIONES:

1. Imidazo-5-il-aminas bicíclicas de la fórmula general (I),



en la cual

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, en que R^a representa hidrógeno, C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, COOR' (R' = C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado)), PO(OR'')₂ (R'' = C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado) o Si(R^xR^yR^z) (en donde R^x, R^y y R^z independientemente entre sí representan C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), C₄-C₈-cicloalquilo o fenilo),

R² representa hidrógeno, COR^b, en que R^b representa hidrógeno, C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado) C₃-

125
122

C₈-cicloalquilo, CH₂CH₂CO(OR') (R' = C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado, adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo eventualmente sustituido, 2-naftilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo, CH₂R^c, en donde R^c representa hidrógeno, C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado) o fenilo eventualmente sustituido, CH₂CH₂R^d, en que R^d representa fenilo eventualmente sustituido o CONHR^e, en donde R^e representaa fenilo,

R³ representa C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), C₃-C₈-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,

X representa CR⁵, N o S e Y para en caso que X sea igual a S, representa CR⁶ o N y en todos los demás casos Y representa N,

R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente entre si 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 , en donde R^g representa hidrógeno, C_1-C_8 -alquilo (ramificado o no ramificado), fenilo, piridina, bencilo o fluorenilo, OR^h , en donde R^h representa 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 $CH_2CO(OR')$, teniendo R' el significado arriba indicado, o R^4 y R^6 juntos forman un puente $=CR^1-CH=CH-CH=$ o $=CH-CR^1=CH-CH=$, en donde R^1 representa H, F, Cl, Br, I o C_1-C_8 -Alquil (ramifincado o no ramificado) y sus sales farmacéuticamente compatibles

exceptuando los compuestos, en donde simultáneamente R^1 representa $C(CH_3)_3$, R^2 representa hidrógeno, R^3 representa fenilo no sustituido, X representa S e Y representa N o CR^6 con $R^6 =$ hidrógeno o CH_2-CO_2 -etilo o simultáneamente R^1 representa $C(CH_3)_3$, R^2 representa hidrógeno, R^3 representa fenilo no sustituido, Y representa NH y X represeneta N o CR^5 con $R^5 = CO_2$ etilo.

2. Imidazo-5-il-aminas bicíclicas según la reivindicación 1, caracterizada porque

en el caso en que R^3 representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende, 4-acetamodifenilo, 3-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 4-terbutilfenilo, 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-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 3-fenoxifenilo, 4-(1-pirrolidino)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 4-acetoxi-3-metoxifenilo,

en el caso en que R^3 representa un grupo 1-naftilo sustituido, éste está elegido preferentemente del grupo

128
125

que comprende 4-dimetilaminonaftilo, 2-etoxinaftilo, 4-metoxinaftilo,

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

en el caso en que R^3 representa un radical furfurilo sustituido, éste está elegido preferiblemente del grupo que comprende 2-(5-acetoximetilfurfurilo), 2-(5-metilfurfurilo), 2-(5-nitrofurfurilo), 2-[5-(3-nitrofenil)furfurilo], 2-[5-(2-nitro-fenil)furfurilo], 2-(5-bromofurfurilo), 2-[5-(4-clorofenil)furfurilo], 2-(4,5-dimetilfurfurilo), 2-[5-(clorofenil)furfurilo], 2-(5-etilfurfurilo), 2-[5-(1,3-dioxalano)furfuril, y

en el caso en que R^3 representa un radical tiofeno sustituido, éste está elegido del grupo que comprende 2-(5-clorotiofenilo), 2-(5-metiltiofenilo), 2-(5-etiltiofenilo), 2-(3-metiltiofenilo), 2-(4-bromotiofenilo), 2-(5-nitrotiofenilo), 5-(2-carboxiotiofenilo), 2-[4-(feniletíl)tiofenilo], 2-[5-

129
126

metiltio)tiofenilo], 2-(3-bromotiofenilo), 2-(3-fenoxitiofenilo), 2b-(5-bromotiofenilo).

3. Imidazo-5-il-aminas bicíclicas según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque

en el caso en que R^b representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido 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-(trifluorometil)fenilo, 2-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-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-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-

130
127

(trifluorometoxi)-fenilo, 2-(trifluorometoxi)fenilo, 3-(trifluorometoxi)-fenilo,

en el caso en que R^c representa un radical fenilo sustituido, éste está elegido 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-dimetilfenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,3-difluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, pentafluorofenilo, y

131
128

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

4. Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-5-il-amina bicíclica de la fórmula general I según la reivindicación 1, en la cual R^1 hasta R^6 , X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de su base o de sales farmacéuticamente compatibles.

5. Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque como sustancia activa contiene al menos una imidazo-5-il-amina bicíclica elegida del grupo que comprende

ter-butil-(5-furan-2-il-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-il)-amina,

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

ácido 5-ter-butilamino(6-furan-2-il)-imidazo[2,1-b]-tiazol-3-il-acético,

ter-butil(5-piridin-2-il-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]-
triazol-6-il)-amina,
ter-butil-(6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il-
amina,
ter-butil-(5-piridin-3-il-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]-
triazol-6-il)-amina,
ter-butil-(5-piridin-4-il-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]-
triazol-6-il)-amina,
ter-butil-(6-ciclohexil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-
amina,
ter-butil-(5-metil-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-
il)-amina,
ter-butil-(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina,
Ciclohexil-(5-piridin-2-il-3H-imidazol[1,2-b][1,2,4]-
triazol-6-il)-amina,
Ciclohexil-(6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-
amina,
Acido (5-ciclohexilamino-6-piridin-2-il-imidazol[2,1-
b]tiazol-3-il)-acético,
Ciclohexil-(6-piridin-4-il-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-
amina,
Ciclohexil-(6-ciclohexil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-
amina,

133
130

Acido (6-ciclohexil-5-ciclohexilamino-imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-acético,

Acido (5-ciclohexilamino-6-metil-imidazol[2,1-b]tiazol-3-il)-acético,

(2,6-dimetil-fenil)-(5-furan-2-il-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-il)-amina,

(2,6-dimetil-fenil)-(6-piridin-2-il-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina,

(2,6-dimetil-fenil)-(6-piridin-4-il-imidazo[2,1,b]-tiazol-5-il)amina,

(6-ciclohexil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il-amino)-acetato de metilo

(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilamino)-acetato de metilo,

ter-butil-(2-fenil-5H-imidazo[1,2-b]pirazol-3-il)-amina,

3-(5-ter-butilamino-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il-fenol,

ter-butil-[6(3,4-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il]amina,

ter-butil-[5-(2,3-dicloro-fenil)-3H-imidazo[1,2-

b][1,2,4]triazol-6-il]amina,

ter-butil-[6-(2,3-dicloro-fenil)-imidazo[2,1-b]triazol-5-il]-amina,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TIAJUGIC 18 INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga
Resolución No.599 Minjusticia

134
12
131

ter-butil-[5-(2,4-dicloro-fenil)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]-triazol-5-il]-amina
ter-butil-[6-(2,4-dicloro-fenilo)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il]amina,
ter-butil-[5-(2-metoxi-fenil)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]-triazol-6-il]-amina,
ter-butil-[6-(2-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il]-amina,
Acido[5-ter-butilamino-6-(2-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-3-il]acético,
ter-butil-(5-o-tolil-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-il)-amina,
ter-butil-(6-o-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina,
ter-butil-[5-(2,3-dimetoxi-fenil)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-il]-amina,
ter-butil-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il]-amina,
ter-butil-(6-p-tolil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-il)-amina,
o las sales farmacéuticamente compatibles de este compuesto.

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

Bogotá, 17 de noviembre 2000

199 48 436.8

LUZ ARRIAGA DE HERRER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herrer
Resolución No. 395 Min. Justicia

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND 074.644

135
132**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 48 436.8

Anmeldetag: 08. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Bicyclische Imidazo-5-aminderivate

IPC: C 07 D, A 61 K

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

München, den 06. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoß

136.
133

Bicyclische Imidazo-5-aminderivate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte bicyclische Imidazo-5-amine und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

- 10 Einzelne Vertreter aus der Klasse der bicyclischen Imidazo-5-amine sind in der EP-A-0 518 033 beschrieben. Dabei handelt es sich stets um solche Verbindungen, die an dem nicht den anellierten Ringsystemen angehörenden Imidazol-Stickstoff einen über eine kurze Alkylbrücke gebundenen aromatischen Substituenten tragen. Die
- 15 entsprechenden Verbindungen werden in der EP-A-0 518 033 als starke Angiotensin-Antagonisten beschrieben, die in Arzneimitteln zur Behandlung von Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck eingesetzt werden können.
- 20

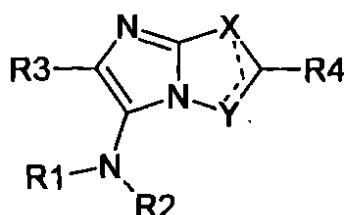
- In der Folge wurden Versuche unternommen, auch solche bicyclischen Imidazo-5-amine herzustellen, die an dem nicht den anellierten Ringsystemen angehörenden Imidazol-Stickstoff nicht substituiert sind. Diese
- 25 Versuche hatten jedoch keinen (K. Groebke et al., Synlett 1998, 661) oder nur geringen Erfolg (H. Bienayme, K. Bouzid, Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349).

30

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, bicyclischen Imidazo-5-amine, die an dem nicht den anellierten Ringsystemen angehörenden

Imidazol-Stickstoff nicht substituiert sind, und diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung sind daher bicyclische
5 Imidazo-5-amine der allgemeinen Formel I,



I

worin

10

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^a , wobei R^a für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt),
15 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 $Si(R^xR^yR^z)$ (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,

20

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
25 unverzweigt)), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH_2R^c , wobei R^c für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder gegebenenfalls
30 substituiertes Phenyl steht, $CH_2CH_2R^d$, wobei R^d für

gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e , wobei R^e für Phenyl steht, bedeutet,

5 R^3 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Cycloalkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, Chinolin, Anthracen, Phenanthren, Benzothiophen, Benzofurfuryl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, gegebenenfalls
10 substituiertes Furfuryl oder gegebenenfalls substituiertes Thiophen bedeutet,

15 X CR^5 , N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^6 oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet,

20 R^4 , R^5 und R^6 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),
25 gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $\text{CO}(\text{OR}') (R' = \text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)})$ 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 R^i und R^j gemeinsam eine
30 Brücke $=\text{CR}^i\text{-CH=CH-CH=}$ oder $=\text{CH-CR}^i\text{=CH-CH=}$ bilden, wobei R^i für H , F , Cl , Br , I oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt) steht, und deren pharmazeutisch akzeptable Salze

- ausgenommen Verbindungen, bei denen entweder gleichzeitig R^1 $C(CH_3)_3$, R^2 Wasserstoff, R^3 unsubstituiertes Phenyl, X S und Y N oder CR^5 mit $R^5 =$ Wasserstoff oder CH_2-CO_2 -Ethyl oder gleichzeitig R^1 $C(CH_3)_3$, R^2 Wasserstoff, R^3 unsubstituiertes Phenyl, Y NH und X N oder CR^5 mit $R^5 = CO_2$ Ethyl bedeutet.

- Für den Fall, daß R^3 eine substituierte Phenylgruppe ist, ist diese vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe
- 10 4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert. Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Tri-fluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl.

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

- 30 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),
phenyl)pyrrol).

2(1-(4-Chloro-

5 Für den Fall, daß R³ 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-Nitro-phenyl)furfuryl], 2-(5-Bromfurfuryl), 2-[5-(4-
10 Chlorphenyl)furfuryl], 2-(4,5-Dimethylfurfuryl), 2-[5-
(2-Chlorophenyl)furfuryl], 2-(5-Ethylfurfuryl), 2-[5-
(1,3-Dioxalan)furfuryl].

Für den Fall, daß R³ eine substituierte Thiophengruppe
ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-(5-
15 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-
20 (3-Phenoxythiophenyl), 2-(5-Bromthiophenyl).

Bevorzugt sind erfindungsgemäß außerdem solche
Verbindungen, bei denen

25 für den Fall, daß R^b eine substituierte Phenylgruppe
ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3,5-
Bis(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl,
Pentafluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl,
2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Acetylphenyl, 2-
30 Methoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-(Trifluor-
methyl)phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 3-
Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-
Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-
Trimethoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-
35 (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-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 4-(Trifluormethoxy)-phenyl, 2-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-(Trifluormethoxy)-phenyl,
- 10 für den Fall, daß R^c eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxyphenyl,
- 15 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-tert -Butylphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-(Trifluormethoxy)phenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 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,
- 20 2,4,6-Trimethylphenyl, und
- 25 Pentafluorphenyl, und
- 30

für den Fall, daß R^i eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-

Methoxy-phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl

- Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß bicyclische
- 5 Imidazo-5-amine ausgewählt aus der Gruppe
- tert-Butyl-(5-furan-2-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- tert-Butyl-(6-furan-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- 10 (5-tert-Butylamino-6-furan-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essigsäure,
- tert-Butyl-(5-pyridin-2-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- tert-Butyl-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- 15 tert-Butyl-(5-pyridin-3-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- tert-Butyl-(5-pyridin-4-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- 20 tert-Butyl-(6-cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- tert-Butyl-(5-methyl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- tert-Butyl-(6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- 25 Cyclohexyl-(5-pyridin-2-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- Cyclohexyl-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- (5-Cyclohexylamino-6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essigsäure,
- 30 Cyclohexyl-(6-pyridin-4-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- Cyclohexyl-(6-cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,

- (6-Cyclohexyl-5-cyclohexylamino-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essigsäure,
(5-Cyclohexylamino-6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essig-säure,
- 5 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(5-furan-2-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-3-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
- 10 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-4-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
(6-Cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylamino)-essigsäuremethylester,
- 15 (6-Methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylamino)-essigsäuremethylester,
tert-Butyl-(2-phenyl-5H-imidazo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-amin,
3-(5-tert-Butylamino-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-phenol,
- 20 tert-Butyl-[6-(3,4-dimethoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
tert-Butyl-[5-(2,3-dichloro-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
- 25 tert-Butyl-[6-(2,3-dichloro-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
tert-Butyl-[5-(2,4-dichloro-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
tert-Butyl-[6-(2,4-dichloro-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
- 30 tert-Butyl-[5-(2-methoxy-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
tert-Butyl-[6-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,

144
141

- [5-tert-Butylamino-6-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]-essigsäure,
 tert-Butyl-(5-o-tolyl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
 5 tert-Butyl-(6-o-tolyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
 tert-Butyl-[5-(2,3-dimethoxy-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
 tert-Butyl-[6-(2,3-dimethoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
 10 tert-Butyl-(6-p-tolyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin

- Soweit die erfindungsgemäßen bicyclischen Imidazo-5-amine optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die Enantiomeren dieser Verbindungen und deren
 15 Mischungen sowie deren pharmazeutisch akzeptable Salze Gegenstand der vorliegenden Erfindung

- Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches
 20 Imidazo-5-amin der allgemeinen Formel I, in der R¹ bis R⁶, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben, in Form der Base oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen, vorzugsweise der Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure,
 25 Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure oder insbesondere der Salzsäure

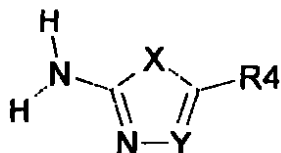
- Zur Herstellung entsprechender Arzneimittel werden
 30 neben mindestens einem erfindungsgemäßen Wirkstoff Tragermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das

145
142

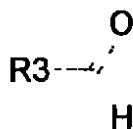
Arzneimittel oral, intravenos, intraperitoneal, intradermal, intramuskular, intranasal, buccal oder örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Saften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Wirkstoffe in einem Depot, in geloster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von der Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe verzögert freisetzen.

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 3-Aminopyrazol-, 3-Amino-1,2,4-triazol-, 2-Amino-, 1,3,4-Thiadiazol- und 2-Aminothiazolderivate, die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Aldehyden III und Isonitrilen IV in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umsetzt. R₁ bis R₃, X und Y haben dabei die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



II



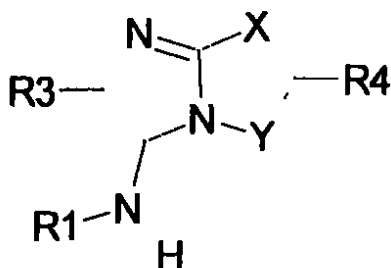
III



IV

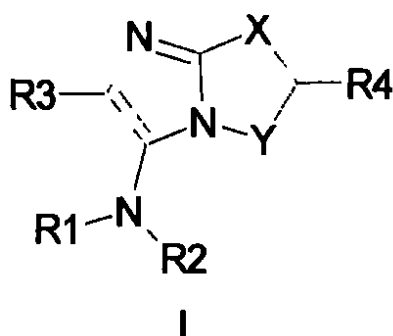
Vorzugsweise werden die Reaktionen in Dichlormethan (DCM) bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C, insbesondere bei 10°C bis 20°C durchgeführt

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 R'Hal, wobei Hal für Brom, Iod oder insbesondere Chlor steht, beispielsweise einem gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Säurechlorid, oder einem gegebenenfalls substituierten 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



Ia

- 1) R²Hal oder R²NCO
 polymergebundenes Morpholin, DCM, T = 10-40°C, 12-24h
 2) polymergebundenes Tris(2-aminoethyl)amin



Die überschüssigen Reagentien werden anschließend durch
 Filtration über eine Schicht mit polymergebundenem
 5 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
 10 automatisierten Syntheseanlage durchführen.

- Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch vertraglichen 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 pharmazeutisch akzeptablen 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.

Beispiele

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

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

- 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.

49
146

- 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
- 5 Dichlormethan

Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C in einem der
Ruhrblocke 660 min lang gerührt. Danach wurde die
Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert.
10 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
15 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.
20 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.
25 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
30 kommerziell erworben. Jede Substanz wurde mit ESI-MS
und/oder NMR analysiert.

150
147**Beispiel 1**

5 CCCCNc1nc2c(ncn2c1-c1ccoc1)C
tert-Butyl-(5-furan-2-yl-3H-imidazo[1,2-
b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (1)

Verbindung 1 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml (0 1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0 1M, DCM), 0 575 ml (0 115 mmol)
10 tert.-Butylisonitril-Lösung (0 2M, DCM), 0 500 ml (0 15
mmol) Furfurylaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
15 MS (EI) m/z 246 (M⁺)

Beispiel 2

20

CCCCNc1nc2c(ncn2c1-c1ccoc1)S1=NC=CC=C1
tert-Butyl-(6-furan-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-
amin (2)

Verbindung 2 wurde gemäß der allgemeinen
25 Synthesevorschrift 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
mmol) Furfurylaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
30 dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 262 (M⁺)

Beispiel 3

(5-tert-Butylamino-6-furan-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essigsäure (3)

5

Verbindung 3 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) (2-Aminothiazol-4-yl)essigsäure-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

MS (EI) m/z 320 (M⁺)

15

Beispiel 4

tert-Butyl-(5-pyridin-2-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (4)

20

Verbindung 4 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert -Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2-Pyridinaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

25

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

MS (EI) m/z 257 (M⁺)

30

Beispiel 5

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

5 Verbindung 5 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift 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 mmol)
2-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
10 Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 273 (M')

15 **Beispiel 6**

tert-Butyl-(5-pyridin-3-yl-3H-imidazo[1,2-
b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (6)

20 Verbindung 6 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml (0 1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0 1M, DCM), 0 575 ml (0 115 mmol)
tert -Butylisonitril-Lösung (0 2M, DCM), 0 500 ml (0 15
mmol) 3-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0 3M, DCM) und 10 µl
25 Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 257 (M')

30

Beispiel 7

LS3
150

tert-Butyl-(5-pyridin-4-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (7)

Verbindung 7 wurde gemäß der allgemeinen
5 Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) 4-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 257 (M⁺)

15 **Beispiel 8**

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

20 Verbindung 8 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Cyclohexylcarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
25 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 278 (M⁺)

30

Beispiel 9

tert-Butyl-(5-methyl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (9)

Verbindung 9 wurde gemäß der allgemeinen
5 Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
10 dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 194 (M⁺)

15 **Beispiel 10**

tert-Butyl-(6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin
(10)

20 Verbindung 10 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Aldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
25 Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 210 (M⁺)

30

Beispiel 11

158
152

Cyclohexyl-(5-pyridin-2-yl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (11)

5 Verbindung 11 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml (0 1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0 1M, DCM), 0 575 ml (0 115 mmol)
Cyclohexylisonitril-Lösung (0 2M, DCM), 0 500 ml (0 15
mmol) 2-Pyridinaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
10 dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 283 (M⁺)

15 **Beispiel 12**

Cyclohexyl-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-
amin (12)

20 Verbindung 12 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1 0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0 1M, DCM), 0 575 ml (0 115 mmol)
Cyclohexylisonitril-Lösung (0 2M, DCM), 0 500 ml (0 15
mmol) 2-Pyridinaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
25 dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 299 (M⁺)

30 **Beispiel 13**

(5-Cyclohexylamino-6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essigsäure (13)

156
153

Verbindung 13 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) (2-Aminothiazol-4-yl)essigsäure-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 3-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 357 (M)

Beispiel 14

Cyclohexyl-(6-pyridin-4-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (14)

Verbindung 14 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Aminothiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 3-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen.
MS (EI) m/z 299 (M)

Beispiel 15

Cyclohexyl-(6-cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (15)

Verbindung 15 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Aminothiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15

mmol) Cyclohexylcarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

5 MS (EI) m/z 304 (M⁺)

Beispiel 16

10 (6-Cyclohexyl-5-cyclohexylamino-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essigsäure (16)

Verbindung 16 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) (2-Aminothiazol-4-yl)essigsäure-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Cyclohexylcarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

20

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

MS (EI) m/z 318 (M⁺)

25 Beispiel 17

(5-Cyclohexylamino-6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl)-essig-säure (17)

30 Verbindung 17 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) (2-Aminothiazol-4-yl)essigsäure-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)

150
155

und 10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

MS (EI) m/z 250 (M⁺)

5

Beispiel 18

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(5-furan-2-yl-3H-imidazo[1,2-b]
10 [1,2,4]triazol-6-yl)-amin (18)

Verbindung 18 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) 2,6-Dimethylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
20 MS (EI) m/z 292 (M⁺)

Beispiel 19

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (19)

Verbindung 19 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) 2,6-Dimethylphenylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 321 (M⁺)

5 Beispiel 20

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-3-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (20)

- 10 Verbindung 20 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) 2,6-
Dimethylphenylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml
(0.15 mmol) 3-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)
15 und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer
Substanzbibliothek dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 321 (M⁺)

20

Beispiel 21

- (2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-4-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (21)
25

- Verbindung 21 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) 2,6-
30 Dimethylphenylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml
(0.15 mmol) 4-Pyridincarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)
und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer
Substanzbibliothek dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

#60
157MS (EI) m/z 321 (M⁺)**Beispiel 22**

5

(6-Cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylamino)-
essigsäure-methylester (22)

Verbindung 22 wurde gemäß der allgemeinen
10 Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
Methylisocyanacetat-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Cyclohexylcarbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
15 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 294 (M⁺)

20 **Beispiel 23**

(6-Methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylamino)-essigsäure-
methylester (23)

25 Verbindung 23 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
Methylisocyanacetat-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
30 Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z. 226 (M⁺)

161
158**Beispiel 24**

5 tert-Butyl-(2-phenyl-5H-imidazo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-
 amin(24)

Verbindung 24 wurde gemäß der allgemeinen
Synthেসেবorschrift aus 1 0 ml (0 1 mmol) 3-Amino-
pyrazol-Lösung (0 1M, DCM), 0 575 ml (0 115 mmol)
10 tert -Butylisonitril-Lösung (0 2M, DCM), 0 500 ml (0 15
mmol) Benzaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
15 MS (EI) m/z 255 (M⁺)

Beispiel 25

20 3-(5-tert-Butylamino-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-phenol
 (25)

Verbindung 25 wurde gemäß der allgemeinen
Synthেসেবorschrift aus 1 0 ml (0 1 mmol) 2-Amino-
25 thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0 575 ml (0 115 mmol)
tert -Butylisonitril-Lösung (0 2M, DCM), 0 500 ml (0 15
mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0 3 M, DCM) und 10
µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt

30 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
 MS (EI) m/z 288 (M⁺)

Beispiel 26

tert-Butyl-[6-(3,4-dimethoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin (26)

5

Verbindung 26 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 332 (M⁺)

15

Beispiel 27

tert-Butyl-[5-(2,3-dichloro-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin(27)

20

Verbindung 27 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert.-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2,3-Dichlorbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 324 (M⁺)

25

30

Beispiel 28

tert-Butyl-[6-(2,3-dichloro-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin (28)

5 Verbindung 28 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 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
mmol) 2,3-Dichlorbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 340 (M⁺)

15

Beispiel 29

tert-Butyl-[5-(2,4-dichloro-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b]
[1,2,4]triazol-6-yl]-amin (29)

20

Verbindung 29 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
tert -Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) 2,4-Dichlorbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
25 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 324 (M⁺)

30

Beispiel 30

tert-Butyl-[6-(2,4-dichloro-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin (30)

5 Verbindung 30 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 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
mmol) 2,4-Dichlorbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 340 (M)

15 **Beispiel 31**

tert-Butyl-[5-(2-methoxy-phenyl)-3H-
imidazo[1,2b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin (31)

20 Verbindung 31 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol)
tert -Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10
25 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek
dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 286 (M⁺)

30 **Beispiel 32**

tert-Butyl-[6-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-
5-yl]-amin (32)

H65
162

Verbindung 32 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Aminothiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 302 (M⁺)

10

Beispiel 33

[5-tert-Butylamino-6-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]-essigsäure (33)

15

Verbindung 33 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) (2-Aminothiazol-4-yl)essigsäure-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 321 (M⁺)

25

Beispiel 34

tert-Butyl-(5-o-tolyl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin (34)

30

Verbindung 34 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-triazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15

35

mmol) 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen

5 MS (EI) m/z 270 (M⁺)

Beispiel 35

10 tert-Butyl-(6-o-tolyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (35)

Verbindung 35 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
15 thiazol-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert.-Butylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsäure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

20 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 321 (M⁺)

Beispiel 36

25

tert-Butyl-[5-(2,3-dimethoxy-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin (36)

Verbindung 36 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml (0.1 mmol) 3-Amino-1,2,4-
30 triazol-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert.-Butylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und

10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 316 (M)

5

Beispiel 37

10 tert-Butyl-[6-(2,3-dimethoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin (37)

Verbindung 37 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) 15 tert-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
20 MS (EI) m/z 332 (M⁺)

Beispiel 38

25 tert-Butyl-(6-p-tolyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin (38)

Verbindung 38 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 10 ml (0.1 mmol) 2-Amino-thiazol-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) 30 tert.-Butylisocyanid-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15 mmol) 4-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl Perchlorsaure (w = 20%) in einer Substanzbibliothek dargestellt

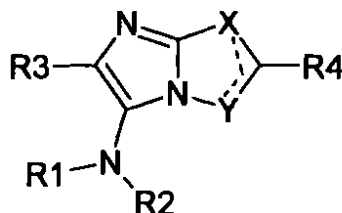
168
165

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen
MS (EI) m/z 286 (M)

Patentansprüche:

- 1 Bicyclische Imidazo-5-amine der allgemeinen Formeln
(I),

5



I

worin

10

15

20

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^a , wobei R^a für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit $R'' = C_1-C_4$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^xR^yR^z)$ (mit R^x , R^y , und R^z jeweils unabhängig voneinander C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_1-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

25

30

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

Phenyl steht, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^1$, wobei R^1 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^2 , wobei R^2 für Phenyl steht, bedeutet,

- 5 R^3 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, Chinolin, Anthracen, Phenanthren, Benzothiophen, Benzofurfuryl, gegebenenfalls
- 10 substituiertes Pyrrol, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furfuryl oder gegebenenfalls substituiertes Thiophen bedeutet,
- 15 X CR^5 , N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^6 oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet,
- 20 R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , wobei R^f für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, SR^g , wobei R^g für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -
- 25 Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, Pyridin, Benzyl oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $\text{CO(OR}^i)$ ($\text{R}^i = \text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt))
- 30 steht, $\text{CO(OR}^i)$ oder $\text{CH}_2\text{CO(OR}^i)$, wobei R^i jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder R^4 und R^5 gemeinsam eine Brücke $=\text{CR}^1\text{-CH=CH-CH=}$ oder $=\text{CH-CR}^1\text{=CH-CH=}$ bilden, wobei R^1 für H, F, Cl,

Br, I oder C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, und deren pharmazeutisch akzeptable Salze

- ausgenommen Verbindungen, bei denen entweder
- 5 gleichzeitig R¹ C(CH₃)₃, R² Wasserstoff, R³ unsubstituiertes Phenyl, X S und Y N oder CR⁵ mit R⁵ = Wasserstoff oder CH₂-CO₂-Ethyl oder gleichzeitig R¹ C(CH₃)₃, R² Wasserstoff, R³ unsubstituiertes Phenyl, Y NH und X N oder CR⁵ mit R⁵ = CO₂-Ethyl
- 10 bedeutet
- 2 Bicyclische Imidazo-5-amine nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- 15 für den Fall, daß R³ 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
- 20 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-
- 25 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-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl, 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl,
- 30

für den Fall, daß R^1 eine substituierte 1-Naphthylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 4-Dimethylaminonaphthyl, 2-Ethoxynaphthyl, 4-Methoxynaphthyl,

5

für den Fall, daß R^3 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),

10

für den Fall, daß R^3 eine substituierte Furfurylgruppe ist, diese ausgewählt ist 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), 2-[5-(1,3-Dioxalan)furfuryl], und

15

20

für den Fall, daß R^3 eine substituierte Thiophengruppe ist, diese ausgewählt ist 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), 2-(5-Bromthiophenyl)

25

30

3 Bicyclische Imidazo-5-amine nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

123
170

für den Fall, daß R^b eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 2-Fluorphenyl, Pentafluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Acetylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Dimethoxyphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3,5-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-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 3,5-Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-methylphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,3-Difluorphenyl, 4-(Trifluormethoxy)phenyl, 2-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl,

für den Fall, daß R^c eine substituierte Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-tert -Butylphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-(Trifluormethoxy)phenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 3,5-Di(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Difluor-

174
171

5 -phenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-Dichlor-phenyl,
 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-Dichlor-
 phenyl, 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-
 10 Trimethylphenyl, Pentafluorphenyl,

15 für den Fall, daß R^1 eine substituierte
 Phenylgruppe ist, diese ausgewählt ist aus der
 Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-
 Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Methoxy-phenyl,
 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl

20 4 Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens
 ein bicyclisches Imidazo-5-amin der allgemeinen
 Formel I gemäß Anspruch 1, in der R^1 bis R^6 , X und
 Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in
 Form der Base oder von pharmazeutisch akzeptablen
 Salzen

25 5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, dadurch
 gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens
 ein bicyclisches Imidazo-5-amin ausgewählt aus der
 Gruppe

30 tert-Butyl-(5-furan-2-yl-3H-imidazo[1,2-
 b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
 tert-Butyl-(6-furan-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-
 yl)-amin,
 (5-tert-Butylamino-6-furan-2-yl-imidazo[2,1-
 b]thiazol-3-yl)-essigsäure,

175
192

- tert-Butyl-(5-pyridin-2-yl-3H-imidazo[1,2-b]
[1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
- tert-Butyl-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-
5-yl)-amin,
5 / tert-Butyl-(5-pyridin-3-yl-3H-imidazo[1,2-b]
[1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
tert-Butyl-(5-pyridin-4-yl-3H-imidazo[1,2-b]
[1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
/ tert-Butyl-(6-cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-
10 yl)-amin,
tert-Butyl-(5-methyl-3H-imidazo[1,2-
b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
tert-Butyl-(6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-
amin,
15 Cyclohexyl-(5-pyridin-2-yl-3H-imidazo[1,2-b]
[1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
Cyclohexyl-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-
5-yl)-amin,
- (5-Cyclohexylamino-6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-
20 b]thiazol-3-yl)-essigsäure,
Cyclohexyl-(6-pyridin-4-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-
5-yl)-amin,
Cyclohexyl-(6-cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-
yl)-amin,
25 (6-Cyclohexyl-5-cyclohexylamino-imidazo[2,1-
b]thiazol-3-yl)-essigsäure,
/ (5-Cyclohexylamino-6-methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-
3-yl)-essigsäure,
/ (2,6-Dimethyl-phenyl)-(5-furan-2-yl-3H-
30 imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
/ (2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-2-yl-imidazo[2,1-
b]thiazol-5-yl)-amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-3-yl-imidazo[2,1-
b]thiazol-5-yl)-amin,

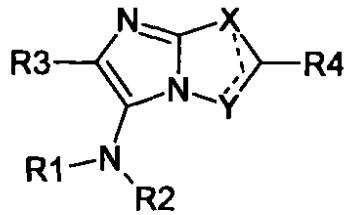
- (2,6-Dimethyl-phenyl)-(6-pyridin-4-yl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
(6-Cyclohexyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylamino)-essigsäure-methylester,
5 (6-Methyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylamino)-essigsäure-methylester,
tert-Butyl-(2-phenyl-5H-imidazo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-amin,
3-(5-tert-Butylamino-imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-phenol,
10 tert-Butyl-[6-(3,4-dimethoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
tert-Butyl-[5-(2,3-dichloro-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
15 tert-Butyl-[6-(2,3-dichloro-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
tert-Butyl-[5-(2,4-dichloro-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
tert-Butyl-[6-(2,4-dichloro-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
20 tert-Butyl-[5-(2-methoxy-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
tert-Butyl-[6-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,
25 [5-tert-Butylamino-6-(2-methoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-3-yl]-essigsäure,
tert-Butyl-(5-o-tolyl-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl)-amin,
tert-Butyl-(6-o-tolyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-amin,
30 tert-Butyl-[5-(2,3-dimethoxy-phenyl)-3H-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-yl]-amin,
tert-Butyl-[6-(2,3-dimethoxy-phenyl)-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl]-amin,

tert-Butyl-(6-p-tolyl-imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl)-
amin,

oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser
Verbindungen enthält

Zusammenfassung.

Neue bicyclische Imidazo-5-amine der allgemeinen Formel (I),



wobei X CR^r, N oder S bedeutet und Y für den Fall, daß X S bedeutet, CR^s oder N und in allen anderen Fällen N bedeutet