

93

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00075814 00000001

Folios: 82

Fecha (AMD): 2000-11-29 17:30:24

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S D.

Re: P1.-GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de
Invención para "IMIDAZO-3-IL-AMINAS BICICLICAS,
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y
MEDICAMENTOS QUE LAS CONTIENEN".-Clase A61.-
Expediente número 00-075.814 .-

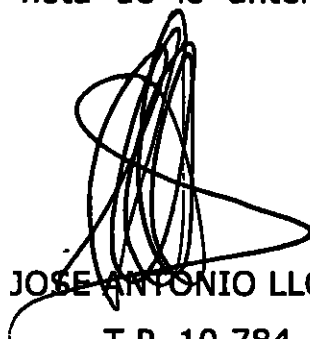
1. Me refiero a solicitud arriba nombrada de 5 de Octubre de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copias autenticas (2) de las primeras solicitudes de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber:
 - (a) Copia autentica debidamente 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 48 438.4 de 8 de Octubre de 1999, junto con la traducción Oficial No. 8034, correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;

54
47
44

(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 48 438.4, 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

4.8
45

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

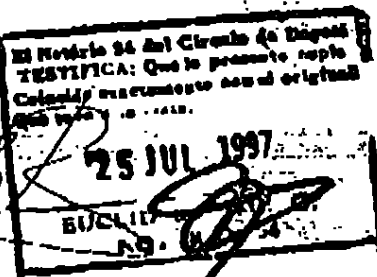
CERTIFICA

Que en los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora LILY ARRIAGA DE HERBER como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN, según resolución No. 590 del 10 de marzo de 1978.

En la anterior certificación se expide a solicitud del interesado quien se identifica 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



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)

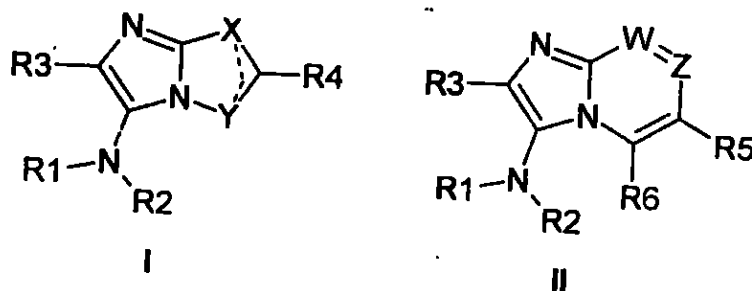
199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE HORBER
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL
L. Arriaga
Resolución No.099 Minjusticia

57
56
2
47

Reivindicaciones

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



en las cuales

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

199 48 434.1

LUZ ARRIAGA DE HEYBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.589 Minjusticia

55
51
48

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 HENNER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 559 Minjusticia

52
49

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

83
50

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-

59
54
51
6

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-

58
55
52

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

en caso que R³ 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-

~~56~~
~~57~~
53

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-

60
57
54

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,

54
58
59

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^6NCO .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2-ciclohexil-imidazol[1,2-a]pirazin-3-il)-(2,6-dimetilfenil)-amina,

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

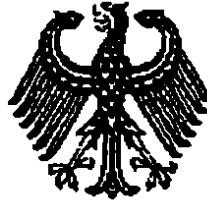
12
57
69

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

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

Bogotá, 15 de noviembre 2000.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.598 Minjusticia



**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

62
59

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2908)

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

5

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

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

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

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

5

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

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

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

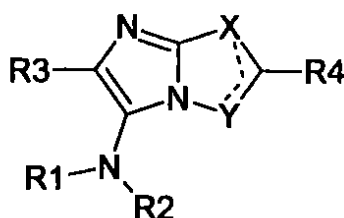
unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen nicht zur Reaktion gebracht werden können.

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

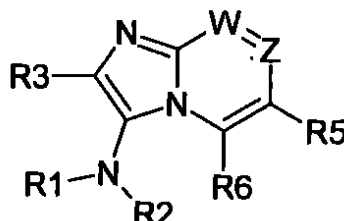
10

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

15



I



II

worin

20 R^1 C(CH₃)₃, (CH₂)₄CN, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₄-C₈-Cycloalkyl, CH₂CH₂R (R = 4-Morpholino), 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl, oder CH₂R^a, wobei R^a für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, CO(OR') (mit R' = C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), PO(OR'')₂ (mit R'' = C₁-C₄-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder Si(R^xR^yR^z) (mit R^x, R^y, und R^z jeweils unabhängig voneinander C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C₄-C₈-Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

30

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

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

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

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

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

oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für C_1 - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $CO(OR')$ ($R' = C_1$ - C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) steht, $CO(OR')$ oder $CH_2CO(OR')$, wobei R' jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel I R^i und R^s gemeinsam eine Brücke $=CR^i-CH=CH-CH=$ oder $=CH-CR^i=CH-CH=$ bilden, wobei R^i 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^s 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, 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

4-Acetamidophenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 4-tert. Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrrolidino)phenyl, 2-(Trifluormethyl)phenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 4-(Trifluormethyl)phenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-(4-Chlorphenoxy)phenyl oder 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl.

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

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

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

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

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

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

15

Bevorzugt sind erfindungsgemäß außerdem solche
 Verbindungen, bei denen

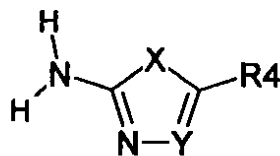
für den Fall, daß R² eine substituierte Phenylgruppe
 20 ist, diese vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe
 2-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 2-
 (Trifluormethyl)phenyl, 2-Bromphenyl, 3-Methoxyphenyl,
 3-Nitrophenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-
 Phenoxyphenyl, 3-(Trifluormethoxy)phenyl, 3-Bromphenyl,
 25 3-Chlorphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Tert .-Butylphenyl, 4-
 Fluor-phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Vinylphenyl, 4-
 Trifluormethoxy)phenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3,5-
 Difluorphenyl, 3,5-Di(trifluormethyl)-phenyl, 3,5-
 Difluorphenyl, 3,5-Di-methylphenyl, 2,3-Dichlor-phenyl,
 30 2,3-Dimethylphenyl, 2,3-Difluor-phenyl, 3-Chlor-2-
 fluorphenyl, 2-Chlor-4-Fluorphenyl, 2,4-
 Di(Trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4-
 Difluorphenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl,
 2,5-Dimethylphenyl, 2,5-Difluor-phenyl, 3,4-Dichlor-

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

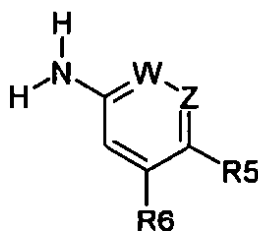
- 5 für den Fall, daß R^d eine substituierte Phenylgruppe ist, diese vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Acetylphenyl, 4-Methoxy-phenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Hydroxyphenyl.

10

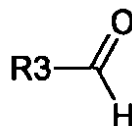
- Gegenstand der Erfindung ist außerdem das Herstellverfahren für eine erfindungsgemäße Substanzbibliothek, welches in der Weise durchgeführt wird, daß man Amidine mit der allgemeinen Formeln III
- 15 und IV, hier insbesondere 3-Aminopyrazol-, 3-Amino-1,2,4-triazol-, 2-Amino-1,3,4-thiadiazol- 2-Aminothiazol, 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrazin und 2-Aminopyrimidinderivate die von Firmen wie beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka,
- 20 Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Aldehyden V und Isonitrilen VI, die entweder kommerziell erhältlich sind oder in an sich bekannter Weise hergestellt wurden, in Gegenwart von 20%-iger
- 25 Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt.



III



IV



V



VI

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

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

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

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

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

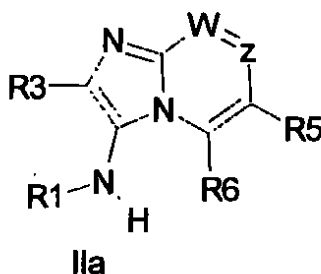
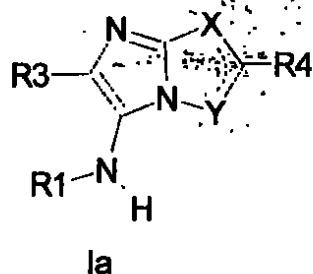
20 Zur Herstellung von Verbindungen, in denen R² nicht Wasserstoff bedeutet, schließt sich an den zuvor beschriebenen Reaktionsschritt ein zusätzlicher Schritt an, bei dem die zuvor entstandenen Verbindungen Ia

25 und/oder IIa, die vorzugsweise zunächst in THF gelöst 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

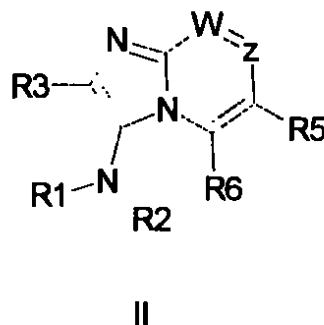
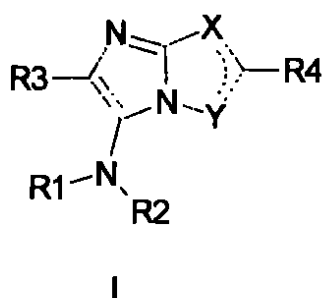
30 Säurechlorid, oder einem Isocyanat RⁿNCO in Gegenwart eines Morpholin-Harzes (z.B. Polystyrol-Morpholin der Firma Argonaut) in Dichlormethan innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt werden:

2/68

10



- 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



5

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

10

15

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

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

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

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

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

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

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

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

25

Beispiele:

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

30

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

24
71

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

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

15

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

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

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

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

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

Beispiel 1

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

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

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 272.3 (M⁺)

Beispiel 2

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

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

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

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

Beispiel 3

10

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

- 15 Verbindung 3 wurde aus 1.0 ml (0.1 mmol) 2-Amino-
pyridin-Lösung (0.1M, DCM), 0.575 ml (0.115 mmol) tert
.-Butylisonitril-Lösung (0.2M, DCM), 0.500 ml (0.15
mmol) Pivalaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer
20 Substanzbibliothek dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:
MS (EI) m/z: 246.2 (M⁺)

25 Beispiel 4

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

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

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

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20 MS (EI) m/z:267.2(M⁺)

Beispiel 6

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

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

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

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 293.3 (M⁺)

5

Beispiel 7

10

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

15

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

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 360.2 (M⁺)

20

Beispiel 8

25

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

30

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
mmol) Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 µl
Perchlorsäure (w = 20%) als Teil einer
Substanzbibliothek dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z : 272.2 (M)

5 Beispiel 9

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

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

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

35

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

40

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

45

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

Pharmakologische Untersuchungen:

5 Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

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

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

35

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

78

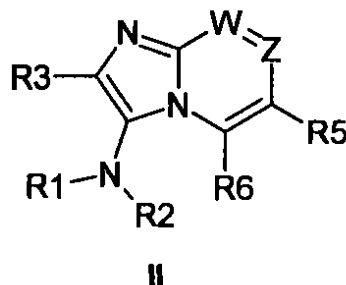
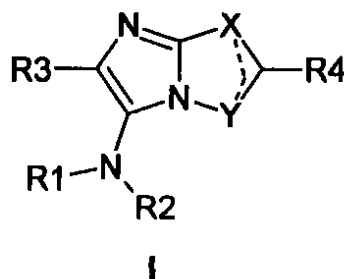
5 Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung, was bei dieser Strukturklasse aufgrund bekannter Struktur-Wirkungs-Beziehungen nicht zu erwarten war.

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
allgemeinen Formeln I bzw. II,



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^1 , wobei R^1 für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), $PO(OR'')_2$ (mit $R'' = C_1-C_4$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) oder $Si(R^xR^yR^z)$ (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-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3-C_8 -Cycloalkyl, $CH_2CH_2CO(OR')$ (mit $R' = C_1-C_8$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl, 2-Naphtyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl,

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

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

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

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

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , CN, NO_2 , NHR^f , wobei R^f für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, SR^g , wobei R^g für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), Phenyl, Pyridin, Benzyl oder Fluorenyl steht, OR^h , wobei R^h für $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder $\text{CO(OR}^i)$ ($\text{R}^i = \text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$

Alkyl (verzweigt oder unverzweigt)) steht, CO(OR') oder CH₂CO(OR'), wobei R' jeweils die oben angegebene Bedeutung hat, oder eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeuten oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel I R⁴ und R⁵ gemeinsam eine Brücke =CR⁴-CH=CH-CH= oder =CH-CR⁴=CH-CH= bilden, wobei R⁴ für H, F, Cl, Br, I oder C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht, oder im Falle von Substanzen der allgemeinen Formel II, bei denen W CR⁵ und Z CR⁶ bedeutet, R⁵ und R⁶ gemeinsam eine Brücke =CR⁵-CH=CH-CH= oder =CH-CR⁵=CH-CH= bilden, wobei R⁵ für H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₈-Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) steht und R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Substanzbibliothek nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

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-Butylphenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Cyanophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Di-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Di-methylphenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hexylphenyl, 3-Hydroxy-phenyl, 2-Methoxyphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Nitrophenyl, 3-Phenoxyphenyl, 4-(1-Pyrroli-

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

5

für den Fall, daß 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

88
83

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

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

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

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

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

20

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

25

5. Verfahren zur Herstellung einer Substanzbibliothek gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 durch Dreikomponentenreaktion aus Amidin, Aldehyd und Isonitril, dadurch gekennzeichnet, daß die 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

30

35

~~88~~
85

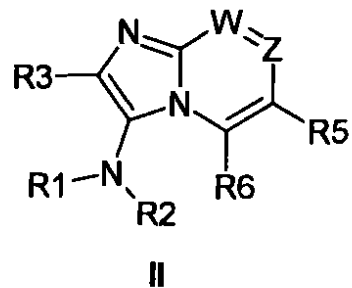
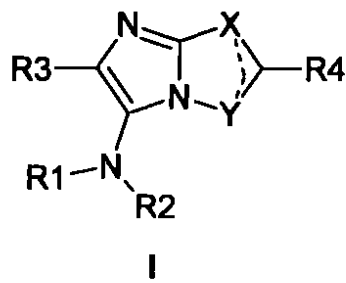
entstehenden Produkte gegebenenfalls anschließend mit einer Verbindung $R^2\text{Hal}$ oder einem Isocyanat $R^2\text{NCO}$ umgesetzt werden.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Amidin in perchlorsaurer Dichlormethan-Lösung vorgelegt und die weiteren Ausgangsverbindungen als Lösungen in Dichlormethan in der angegebenen Reihenfolge zu der perchlorsauren Dichlormethan-Lösung des Amidins
10 gegeben werden.
- 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)-amin,
25 tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-thiophen-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
30 tert-Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,
Cyclohexyl-(2-pyridin-4-yl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amin,

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

Zusammenfassung:

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



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

Grünenthal
00075.8/11
88 91

TRADUCCION OFICIAL No. 8034

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 48 438.4
Fecha solicitud	8 de octubre 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Denominación:	Derivados de imidazo-3-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)

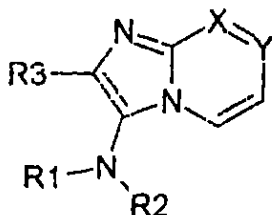
199 48 438.4

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

92
89
2

Reivindicaciones

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



en la cual

X e Y representan CH o N siempre que X e Y no representen simultáneamente N,

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

199 48 438.4

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

93
90

si, radicales C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado),
C₄-C₈-cicloalquilo o fenilo),

R² representa hidrógeno, COR^b, en donde R^b representa C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado) o C₃-C₈-cicloalquilo, CH₂CH₂CO(OR^c), en donde R^c representa C₁-C₄-alquilo (ramificado o no ramificado), adamantilo, fenilo eventualmente sustituido, 1-naftilo o 2-naftilo eventualmente sustituidos o 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, tiazolilo o furoilo respectivamente, eventualmente sustituidos, CH₂fenilo, CH₂CH₂R^d en donde R^d representa fenilo eventualmente sustituido, o CONHR^e en donde R^e representa C₁-C₈-alquilo (ramificado o no ramificado), C₃-C₈-alquilo o fenilo eventualmente sustituido,

R³ representa metilo, etilo, tert-butilo, C₃-C₈-cicloalquilo, fenilo eventualmente monosustituido en posición 3, 5 o 6 o eventualmente polisustituido en posición 4 y adicionalmente en posición 2 y/o 3 y/o 5 y/o 6, fenoxi,

naftilo eventualmente sustituido,

pirrol eventualmente sustituido,

91 24
A

piridilo eventualmente sustituido,
furano eventualmente sustituido,
tiofeno eventualmente sustituido,
antraceno eventualmente sustituido,
fenantreno eventualmente sustituido
y quinolina eventualmente sustituida,

con la condición que R^3 no sea n-propilo, ciclohexilo, fenilo no sustituido o fenilo monosustituido en posición 3 con un radical carboxiamida, cuando R^1 representa tert-butilo, n-propilo, n-butilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, ciclohexilo, CH_2CH_2R ($R = 4$ -morfolino), fenilo monosustituido, 2,6,-dimetilfenilo o bencilo y simultáneamente R^2 represente hidrógeno o -CO(metilo), en forma de sus bases o sales farmacéuticamente compatibles.

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

R^1 está elegido del grupo que comprende $(CH_2)_nCN$ con $n = 4, 5$ o 6 , ciclohexilo, $CH_2CO(O$ -metilo), 2,6-

92
5

dimetilfenilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, tert-butilo o n-butilo y

R³ está seleccionado del grupo que comprende 2-piridilo, 3-piridilo, 2-furanilo, 2-pirroilo, metilo, tert-butilo, 3-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3-bromofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-fenoxifenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo.

3. Imidazo-3-il-aminas bicíclicas, según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizadas porque comprende compuestos elegidos del grupo formado por (6-isociano-hexil)-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-amina, (2-furan-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-[6-isociano-hexil)-amina,

93 26
6

(2-ciclohexil-imidazo[1,2- α]pirazin-3-il)-(6-isociano-
hexil)-amina,
(2,6-dimetil-fenil)-(2-furan-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-
3-il)-amina,
(2-furan-2-il-imidazo[1,2- α]pirazin-3-ilamino)-acetato
de metilo,
(2-ciclohexil-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-ilamino)-acetato
de metilo,
[5-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-imidazol[1,2- α]pirazin-3-
ilamino]-acetato de metilo,
(2-piridin-4-il-imidazo[1,2- α]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-
tetrametil-butil)-amina,
(1,1,3,3-tetrametil-butil)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-
 α]pirimidin-3-il)-amina,
3-(3-ter-butilamino-imidazo[1,2- α]piridin-2-il)-fenol,
Butil-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-amina,
[(2-fenil-imidazo[1,2- α]piridin-3-ilamino)-metil]-
fosfanato de dietilo,
ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-
amina,
Butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il)-amina,

99 97

17

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

Butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il)-amina,
ter-butil-(2-piridin-3-il)-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il)-amina,

ter-butil-(2-metil-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-amina o
[2-(1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il]-
(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina.

4. Medicamentos que contienen como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica de la fórmula general I, según la reivindicación 1, en la cual R¹, R², R³, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1, en forma de una base o una sal farmacéuticamente compatible.

5. Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque contiene como sustancia activa al menos una imidazo-3-il-amina bicíclica elegida del grupo que comprende,

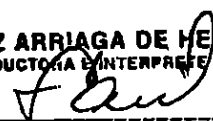
(6-isociano-hexil)-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-amina,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

95 98
8

(2-furan-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-[6-isociano-
hexil)-amina,
(2-ciclohexil-imidazo[1,2- α]pirazin-3-il)-(6-isociano-
hexil)-amina,
(2,6-dimetil-fenil)-(2-furan-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-
3-il)-amina,
(2-furan-2-il-imidazo[1,2- α]pirazin-3-ilamino)-acetsato
de metilo,
(2-ciclohexil-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-ilamino)-acetato
de metilo,
[5-metil-2-(1H-pirrol-2-il)-imidazol[1,2- α]pirazin-3-
ilamino]- acetato de metilo,
(2-piridin-4-il-imidazo[1,2- α]pirazin-3-il)-(1,1,3,3-
tetrametil-butyl)-amina,
(1,1,3,3-tetrametil-butyl)-(2,5,7-trimetil-imidazo[1,2-
 α]pirimidin-3-il)-amina,
3-(3-ter-butilamino-imidazo[1,2- α]piridin-2-il)-fenol,
Butyl-(2-piridin-2-il-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-amina,
[(2-fenil-imidazo[1,2- α]piridin-3-ilamino)-metil]-
fosfonato dietílico,

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.539 Minjusticia

96 97
9
ter-butil-(2-ter-butil-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-
amina,

Butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il)-amina,
(2,6-dimetil-fenil)-[2-(2-metoxi-fenil)-imidazo[1,2-
 α]pirazin-3-il]amina,

Butil-(2-o-tolil-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il)-amina,
ter-butil-(2-piridin-3-il)-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-
il)-amina,

ter-butil-(2-metil-imidazo[1,2- α]piridin-3-il)-amina
[2-(1H-pirrol-2-il)-imidazo[1,2- α]pirimidin-3-il]-
(1,1,3,3-tetrametil-butil)-amina

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 48 438.4

Anmeldetag: 8. Oktober 1999

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Bicyclische Imidazo-3-aminderivate

IPC: C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

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

Hciß

Bicyclische Imidazo-3-aminderivate

5

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

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

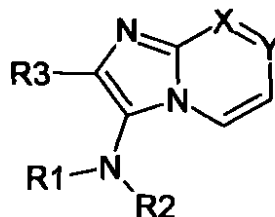
- Angesichts dieser interessanten Wirkungen wurden in der Vergangenheit verschiedene Vertreter aus der Klasse der substituierten Imidazo-3-amine synthetisiert. Insbesondere wurde versucht, die Zahl der verfügbaren substituierten Imidazo-3-amine durch kombinatorische Syntheseverfahren zu vergrößern. So beschreiben C.
- 30

Blackburn et al. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 eine Dreikomponenten-Festphasensynthese zur Herstellung von Imidazo-3-aminen und in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 eine Dreikomponenten-Kondensation zur Parallelsynthese von Imidazo-3-aminen. Ähnlich der letztgenannten Reaktion ist die in von K. Groebke et al. in Synlett 1998, 661-663 publizierte Synthese. Eine Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von Imidazo-3-aminen, mit der auch vereinzelt Imidazo-5-amine hergestellt wurden, beschreiben auch H. Bienayme und K. Bouzid in Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352.

Die gemäß dem Stand der Technik mögliche Variationsbreite der Substituenten am Amino-Stickstoff und in der 2-Position des Imidazolrings war jedoch begrenzt.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, weitere bicyclischen Imidazo-3-amine, und diese enthaltende Arzneimittel bereitzustellen.

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



I

worin

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

10 R^1 tert-Butyl, $(CH_2)_nCN$ mit $n = 4, 5$ oder 6 , 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, OH, C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), gegebenenfalls substituiertes Phenyl, $CO(OR')$ (mit $R' =$ unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl oder verzweigtes C_1-C_5 -Alkyl), $PO(OR')_2$ (mit $R' =$ unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl oder verzweigtes C_1-C_5 -Alkyl) oder $Si(R^xR^yR^z)$ (mit R^x, R^y , und R^z jeweils unabhängig voneinander C_1-C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_4-C_8 -Cycloalkyl oder Phenyl) steht, bedeutet,

20 R_2 Wasserstoff, COR^b , wobei R^b für C_1-C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt) oder C_3-C_8 -Cycloalkyl steht, $CH_2CH_2CO(OR^c)$, wobei R^c für C_1-C_4 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), Adamantyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, $CH_2Phenyl$, $CH_2CH_2R^d$, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder $CONHR^e$, wobei R^e für C_1-C_8 -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), C_3-C_8 -Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet,

35 R^3 Methyl, Ethyl, tert-Butyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Phenyl, gegebenenfalls einfach substituiert in 3-, 5- oder 6-Position oder gegebenenfalls mehrfach substituiert in 4-Position und zusätzlich in 2- und/oder 3- und/oder 5- und/oder 6-Position, Phenoxy, gegebenenfalls

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

mit der Maßgabe, daß R^3 nicht n-Propyl, Cyclohexyl,
unsubstituiertes Phenyl oder in 3-Position mit einer
10 Carbonsäureamid-Gruppe monosubstituiertes Phenyl
bedeutet, wenn R^1 t-Butyl, n-Propyl, n-Butyl, 1,1,3,3-
Tetramethylbutyl, Cyclohexyl, CH_2CH_2R ($R = 4$ -
Morpholino), monosubstituiertes Phenyl, 2,6,-
Dimethylphenyl oder Benzyl bedeutet und gleichzeitig R^2
15 Wasserstoff oder -CO(Methyl) bedeutet, in Form der
Basen oder von pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind dabei solche
Verbindungen, bei denen R^2 Wasserstoff bedeutet, R^1
20 ausgewählt ist aus der Gruppe $(CH_2)_nCN$ mit $n = 4, 5$ oder
6, Cyclohexyl, $CH_2CO(OMethyl)$, 2,6-Dimethylphenyl,
1,1,3,3,-Tetramethylbutyl, tert-Butyl oder n-Butyl und
 R^3 ausgewählt ist aus der Gruppe 2-Pyridyl, 3-Pyridyl,
2-Furanyl, 2-Pyrrolyl, Methyl, tert-Butyl, 3-
25 Hydroxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,3-Dichlorphenyl,
2,4-Dichlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-
Dimethoxyphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Brom-2-fluorphenyl, 5-
Brom-2-fluorphenyl, 3-Brom-4-fluorphenyl, 3-
Chlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 3-
30 Methylphenyl, 3-Phenoxyphenyl, 3-(4-
Chlorphenoxy)phenyl, 2-Chlor-4-fluorphenyl, 2-Chlor-6-
fluorphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-
Bromphenyl, 2-Fluorphenyl oder 2-(Trifluormethyl)-
phenyl.

35

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß bicyclische
Imidazo-3-amine ausgewählt aus der Gruppe

- (6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-
5 α]pyridin-3-yl)-amin,
(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-
hexyl)-amin,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-
hexyl)-amin,
10 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2-
 α]pyridin-3-yl)-amin,
(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-
essigsäuremethylester,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-
15 essigsäuremethylester,
[5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-
ylamino]-essigsäuremethylester,
(2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-
tetramethyl-butyl)-amin,
20 (1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-
imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-
phenol,
Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
25 [(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-
phosphonsäurediethylester,
tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-
amin,
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
30 (2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-
imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amine,

tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin, . .

tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
oder [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-
5 (1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin.

Soweit die erfindungsgemäßen bicyclischen Imidazo-3-amine optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten, sind auch die Enantiomeren dieser Verbindungen und deren
10 Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I, in der R¹ bis
15 R³, 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, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure,
20 Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure oder insbesondere der Salzsäure.

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

Besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe
30 (6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,

107
104

- (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-
hexyl)-amine,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-
hexyl)-amin,
5 (2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2-
 α]pyridin-3-yl)-amin,
(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-
essigsäuremethylester,
2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-
10 essigsäuremethylester,
[5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-
ylamino]-essigsäuremethylester,
(2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-
tetramethyl-butyl)-amin,
15 (1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-
imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-
phenol,
Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
20 [(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-
phosphonsäurediethylester,
tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-
amin,
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
25 (2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-
imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amine,
tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-
yl)-amin,
30 tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin

108
105

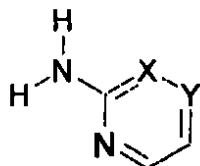
oder [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-
(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin, oder der
pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser Verbindungen.

5 Zur Herstellung entsprechender Arzneimittel werden
neben mindestens einem erfindungsgemäßen Wirkstoff
Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel,
Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel
eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die
10 einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das
Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal,
intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder
örtlich appliziert werden soll. Für orale Applikation
eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten,
15 Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und
Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative
Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht
rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.
Erfindungsgemäße Wirkstoffe in einem Depot, in gelöster
20 Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter
Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mittel, sind
geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral
oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die
erfindungsgemäßen Wirkstoffe verzögert freisetzen.

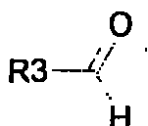
25 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge
variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von
der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad
der Erkrankung.

30 Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt
in der Weise, daß man Amidine mit der allgemeinen
Formel II, insbesondere 2-Aminopyridin, 2-Aminopyrazin
und 2-Aminopyrimidinderivate, die von Firmen wie
35 beispielsweise Acros, Avocado, Aldrich, Fluka,

Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI-Jp kommerziell angeboten werden, mit verschiedensten Ketonen oder vorzugsweise Aldehyden III und Isonitrilen IV in Gegenwart von 20%-iger Perchlorsäure gemäß einer Dreikomponentenreaktion umgesetzt. R¹ bis R³, X und Y haben dabei die oben für Verbindungen der Formel I angegebene Bedeutung.



II



III



IV

10

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

15

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

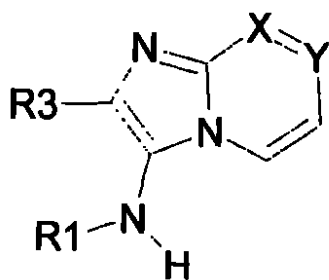
20

25

110
107

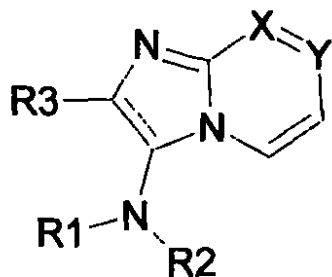
innerhalb von 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen zwischen 10°C und 40°C gemäß dem folgenden Reaktionsschema umgesetzt:

5



Ia

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



I

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

10

Verfahren läßt sich ohne weiteres auch in einer automatisierten Syntheseanlage durchführen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit
5 physiologisch verträglichen Säuren, vorzugsweise
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure,
Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure,
Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure,
10 Zitronensäure, Glutaminsäure und/ oder Asparaginsäure
und insbesondere Salzsäure, in der an sich bekannten
Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die
Salzbildung in einem Lösungsmittel, vorzugsweise
Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester,
Aceton oder 2-Butanon oder einem Gemisch dieser
15 Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der
Hydrochloride eignet sich alternativ auch
Trimethylsilan in wässriger Lösung.

20

Beispiele:

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

25

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

30 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:

- 5 1.) 1 ml einer 0,1 M Amidin-Lösung + 20% HClO_4 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

10 Das Reaktionsgemisch wurde bei 15°C in einem der
Rührblöcke 660 min lang gerührt. Danach wurde die
Reaktionslösung an der Filtrations-Station abfiltriert.
Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1 ml
Dichlormethan und 200 μl Wasser gespült.

15 Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell
auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Dort wurde das
Reaktionsgemisch auf einem Vortexer mit 3 ml einer
10%igen NaCl -Lösung und 1,5 ml Dichlormethan versetzt.
20 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
25 wurde das Reaktionsgemisch erneut mit 1,5 ml
Dichlormethan versetzt. Die Lösung wurde geschüttelt,
zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert.
Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g
 MgSO_4 (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde
30 in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

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

35

Beispiel 1

(6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-
α]pyridin-3-yl)-amine (1)

Verbindung 1 wurde gemäß der allgemeinen

- 5 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2
M, DCM), 0.500 ml Pyridin-2-carbaldehyd-Lösung (0.3 M,
DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 321,43; gefundene Masse M-H = 320,4
10 (ESI-MS)

Beispiel 2

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-
hexyl)-amine (2)

- 15 Verbindung 2 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2
M, DCM), 0.500 ml Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)
und 10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
20 Berechnete Masse 310,40; gefundene Masse M-H = 309,4
(ESI-MS)

Beispiel 3

- (2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-
25 hexyl)-amin (3)

Verbindung 3 wurde gemäß der allgemeinen

- Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1
M, DCM), 0.575 ml 1,6-Diisocyanhexan-Lösung (0.2 M,
DCM), 0.500 ml Cyclohexancarbaldehyd-Lösung (0.3 M,
30 DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 327,48; gefundene Masse M-H = 326,5
(ESI-MS)

Beispiel 4

(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (4)

Verbindung 4 wurde gemäß der allgemeinen

- 5 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung
 (0.1 M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethylphenylisonitril-
 Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Furfurylaldehyd-Lösung
 (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%)
 dargestellt.

- 10 Berechnete Masse 303,37; gefundene Masse $M+H = 304,4$
 (ESI-MS)

Beispiel 5

(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-
15 essigsäuremethylester (5)

Verbindung 5 wurde gemäß der allgemeinen

- Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1
 M, DCM), 0.575 ml Methylisocyanat-Lösung (0.2 M, DCM),
 0.500 ml Furfurylaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l
20 Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

- Berechnete Masse 272,27; gefundene Masse $M+H = 273,4$
 (ESI-MS)

Beispiel 6

(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-
essigsäuremethylester (6)

- 5 Verbindung 6 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml Methylisocyanat-Lösung (0.2 M,
DCM), 0.500 ml Cyclohexylcarbaldehyd-Lösung (0.3 M,
DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
10 Berechnete Masse 288,35; gefundene Masse M+H = 289,4
(ESI-MS)

Beispiel 7

- 15 [5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-
ylamino]-essigsäuremethylester (7)
Verbindung 7 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1
M, DCM), 0.575 ml Methylisocyanat-Lösung (0.2 M, DCM),
0.500 ml Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l
20 Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 220,23; gefundene Masse M+H = 221,3
(ESI-MS)

Beispiel 8

- 25 (2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-
tetramethyl-butyl)-amin (8)
Verbindung 8 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M,
DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid (0.2
30 M, DCM), 0.500 ml Pyridin-4-carbaldehyd-Lösung (0.3 M,
DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 323,44; gefundene Masse M+H = 324,4
(ESI-MS)

Beispiel 9

(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin (9)

- 5 Verbindung 9 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutylisocyanid (0.2 M, DCM), 0.500 ml Acetaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
- 10 Berechnete Masse 260,39; gefundene Masse M+H = 261,4 (ESI-MS)

Beispiel 10

- 15 3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol (10)
- Verbindung 10 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung (0.1 M, DCM), 0.575 ml tert.-Butylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 3-Hydroxybenzaldehyd-Lösung (0.3 M,
- 20 DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt. Berechnete Masse 281,36; gefundene Masse M+H = 282,3 (ESI-MS)

Beispiel 11

- 25 Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin (11)
- Verbindung 11 wurde gemäß der allgemeinen Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1
- 30 M, DCM), 0.575 ml n-Butylisonitril-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2,3-Dichlorbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

114

Berechnete Masse 335,24; gefundene Masse $M+H = 335,4$
(ESI-MS)

Beispiel 12

5 [(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-methyl]-
phosphonsäurediethylester (12)

Verbindung 12 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml Diethylisocyanomethylphosphat-
10 Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3
M, DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure ($w = 20\%$)
dargestellt.

Berechnete Masse 375,41; gefundene Masse $M-CH_3+H = 360,2$
(ESI-MS)

15 NMR, ^{13}C -Verschiebungen, 2 x CH_3 , $\delta = 16,35; 16,43$ ppm. 3
x CH_2 , $\delta = 42,5; 44,56; 62,33$ ppm. 13 x $C_{arom.}$, $\delta =$
111,88; 117,36; 122,77; 124,41; 124,8; 124,96; 126,95;
127,61; 128,71; 128,99; 133,78; 136,04; 141,56 ppm.

20 Beispiel 13

tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-
amin (13)

Verbindung 13 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyridin-Lösung
25 (0.1 M, DCM), 0.575 ml tert.-Butylisonitril-Lösung (0.2
M, DCM), 0.500 ml tert.-Butylaldehyd-Lösung (0.3 M,
DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure ($w = 20\%$) dargestellt.
Berechnete Masse 245,37; gefundene Masse $M+H = 246,2$
(ESI-MS)

30

Beispiel 14

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin
(14)

48
115

Verbindung 14 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml n.-Butylisonitril-Lösung (0.2 M,
DCM), 0.500 ml 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)
5 und 10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 280,38; gefundene Masse M+H = 281,3
(ESI-MS)

Beispiel 15

10 (2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-
imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl]-amin (15)
Verbindung 15 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml Aminopyrazin-Lösung (0.1
M, DCM), 0.575 ml 2,6-Dimethylphenylisocyanid-Lösung
15 (0.2 M, DCM), 0.500 ml 2-Methoxybenzaldehyd-Lösung (0.3
M, DCM) und 10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%)
dargestellt.
Berechnete Masse 344,42; gefundene Masse M+H = 345,4
(ESI-MS)

20

Beispiel 16

Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2-α]pyrimidin-3-yl)-amine
(16)

Verbindung 16 wurde gemäß der allgemeinen
25 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 n-Butylisonitril-Lösung (0.2 M,
DCM), 0.500 ml 2-Methylbenzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM)
und 10 µl Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 280,38; gefundene Masse M+H = 281,3
30 (ESI-MS)

Beispiel 17

tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin (17)

- Verbindung 17 wurde gemäß der allgemeinen
5 Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml tert.-Butylisonitril-Lösung (0.2
M, DCM), 0.500 ml Pyridin-3-carbaldehyd-Lösung (0.3 M,
DCM) und 10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
Berechnete Masse 267,34; gefundene Masse M+H = 268,3
10 (ESI-MS)

Beispiel 18

tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin
(18)

- 15 Verbindung 18 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminochinolin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml Cyclohexylisonitril-Lösung (0.2
M, DCM), 0.500 ml Benzaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und
10 μ l Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.
20 Berechnete Masse 203,29; gefundene Masse M+H = 204,3
(ESI-MS)

Beispiel 19

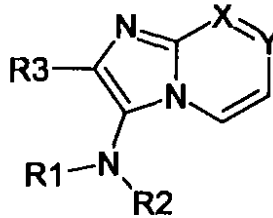
- [2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-
25 (1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin (19)

- Verbindung 19 wurde gemäß der allgemeinen
Synthesevorschrift aus 1.0 ml 2-Aminopyrimidin-Lösung
(0.1 M, DCM), 0.575 ml 1,1,3,3-Tetramethylbutyl-
30 isocyanid-Lösung (0.2 M, DCM), 0.500 ml Pyrrol-2-
carbaldehyd-Lösung (0.3 M, DCM) und 10 μ l
Trifluoressigsäure (w= 20%) dargestellt.

Berechnete Masse 311,43; gefundene Masse $M+H = 312,4$
(ESI-MS)

Patentansprüche:

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



I

worin

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

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

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

- gegebenenfalls substituiertes Phenyl,
gegebenenfalls substituiertes 1-Naphtyl oder 2-Naphtyl oder jeweils gegebenenfalls substituiertes 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Thiazolyl oder Furoyl steht, CH_2Phenyl , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, wobei R^d für gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, oder CONHR^e , wobei R^e für $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl (verzweigt oder unverzweigt), $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, bedeutet
- R^3 Methyl, Ethyl, tert-Butyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, Phenyl, gegebenenfalls einfach substituiert in 3-, 5- oder 6-Position oder gegebenenfalls mehrfach substituiert in 4-Position und zusätzlich in 2- und/oder 3- und/oder 5- und/oder 6-Position, Phenoxy, gegebenenfalls substituiertes Naphtyl, gegebenenfalls substituiertes Pyrrol, gegebenenfalls substituiertes Pyridyl, gegebenenfalls substituiertes Furan, gegebenenfalls substituiertes Thiophen, gegebenenfalls substituiertes Anthracen, gegebenenfalls substituiertes Phenanthren oder gegebenenfalls substituiertes Chinolin bedeutet,
- mit der Maßgabe, daß R^3 nicht n-Propyl, Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl oder in 3-Position mit einer Carbonsäureamid-Gruppe monosubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn R^1 tert-Butyl, n-Propyl, n-Butyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl, Cyclohexyl, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ ($\text{R} = 4\text{-Morpholino}$), monosubstituiertes Phenyl, 2,6,-Dimethylphenyl oder Benzyl bedeutet und gleichzeitig R^2 Wasserstoff oder $-\text{CO}(\text{Methyl})$ bedeutet, in Form der Basen oder von

pharmazeutisch akzeptablen Salzen.

2. Bicyclische Imidazo-3-amine nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß R² Wasserstoff
bedeutet,

R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe (CH₂)_nCN mit n = 4
, 5 oder 6, Cyclohexyl, CH₂CO(OMethyl), 2,6-
Dimethylphenyl, 1,1,3,3,-Tetramethylbutyl, tert-
Butyl oder n-Butyl und

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

3. Bicyclische Imidazo-3-amine gemäß Anspruch 1 oder
2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um
(6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2-
α]pyridin-3-yl)-amin,
(2-Furan-2-yl-imidazo[1,2-α]pyridin-3-yl)-(6-
isocyano-hexyl)-amine,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2-α]pyrazin-3-yl)-(6-
isocyano-hexyl)-amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2-
α]pyridin-3-yl)-amin,

- (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-
essigsäuremethylester,
(2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-
essigsäuremethylester,
5 [5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2-
 α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
(2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-
(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,
(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-
10 imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-
phenol,
Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-
amin,
15 [(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-
methyl]-phosphonsäurediethylester,
tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-
yl)-amin,
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-
20 amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-
imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-
amine,
25 tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-
 α]pyrimidin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-
amin oder
[2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-
30 (1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,

handelt.

125
122

4. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R^1 , R^2 , R^3 , X und Y die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, in Form der Base oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes.
5. Arzneimittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff mindestens ein bicyclisches Imidazo-3-amin ausgewählt aus der Gruppe
- (6-Isocyano-hexyl)-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
- (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amine,
- (2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(6-isocyano-hexyl)-amin,
- (2,6-Dimethyl-phenyl)-(2-furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-amin,
- (2-Furan-2-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,
- 2-Cyclohexyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-ylamino)-essigsäuremethylester,
- [5-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-ylamino]-essigsäuremethylester,
- (2-Pyridin-4-yl-imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl)-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,
- (1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-(2,5,7-trimethyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-amin,
- 3-(3-tert-Butylamino-imidazo[1,2- α]pyridin-2-yl)-phenol,
- Butyl-(2-pyridin-2-yl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-

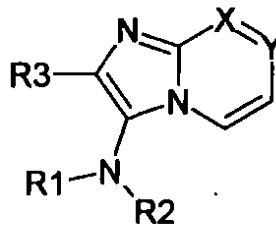
~~126~~
123

- amin,
[(2-Phenyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-ylamino)-
methyl]-phosphonsäurediethylester,
tert-Butyl-(2-tert-butyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-
5 yl)-amin, /
Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-
amin,
(2,6-Dimethyl-phenyl)-[2-(2-methoxy-phenyl)-
imidazo[1,2- α]pyrazin-3-yl]-amin,
10 Butyl-(2-o-tolyl-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl)-
amine,
tert-Butyl-(2-pyridin-3-yl-imidazo[1,2-
 α]pyrimidin-3-yl)-amin,
tert-Butyl-(2-methyl-imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-
15 amin,
[2-(1H-Pyrrol-2-yl)-imidazo[1,2- α]pyrimidin-3-yl]-
(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-amin,

20 oder der pharmazeutisch akzeptablen Salze dieser
Verbindungen enthält.

127
124**Zusammenfassung:**

Bicyclische Imidazo-3-amine der allgemeinen Formel I,



5

I

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

10