

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **203534**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **364866**

(22) Data zgłoszenia: **18.09.2000**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:  
**18.09.2000, PCT/EP00/09095**

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:  
**19.04.2001, WO01/27110**  
**PCT Gazette nr 16/01**

(51) Int.Cl.

**C07D 487/04 (2006.01)**

**C07D 471/04 (2006.01)**

**A61K 31/437 (2006.01)**

**A61K 31/519 (2006.01)**

**A61P 25/04 (2006.01)**

(54) **Bicykliczne imidazo-3-ylo-aminy, środek leczniczy zawierający te nowe związki,  
zastosowanie tych związków i sposób ich wytwarzania**

(30) Pierwszeństwo:

**08.10.1999,DE,19948437.6**

**08.10.1999,DE,19948434.1**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**27.12.2004 BUP 26/04**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**30.10.2009 WUP 10/09**

(73) Uprawniony z patentu:

**GRÜNENTHAL GMBH,Akwizgran,DE**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**Matthias Gerlach,Brachttal,DE**

**Corinna Maul,Aachen,DE**

(74) Pełnomocnik:

**Edward Buczyński, Rzecznik Patentowy,  
POLSERVICE, Kancelaria Rzeczników  
Patentowych Sp. z o.o.**

**PL 203534 B1**

## Opis wynalazku

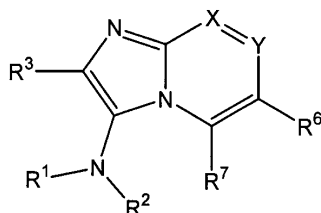
Wynalazek dotyczy podstawionych w pierścieniu sześciocząłowym, bicyklicznych pochodnych imidazo-3-ylo-amin, środka leczniczego, zawierającego te nowe związki, zastosowania tych związków oraz sposobu ich wytwarzania.

Dla poszczególnych związków z klasy imidazo-3-ylo-amin znane są interesujące właściwości farmakologiczne. I tak, określone imidazo[1,2-a]pirydyny opisano jako substancje czynne obniżające ciśnienie tętnicze krwi (GB-B-1 135 893), jako substancje przeciwczerwcowe i przeciwgrzybicze (J. Med. Chem. 1972, 15, 982-985) i jako przeciwwydzielnicze substancje czynne do leczenia schorzeń zapalnych (EP-A-0 068 378). Działanie poszczególnych imidazopirydyn przeciwko schorzeniom zapalnym, zwłaszcza żołądka, opisują też EP-A-0 266 890 i J. Med. Chem. 1987, 30, 2031-2046. Dalejszymi, dla poszczególnych przedstawicieli klasy imidazo-3-ylo-amin opisanymi działaniami farmakologicznymi są właściwości przeciwbakteryjne (Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 1170), właściwości przeciwwirusowe (J. Med. Chem. 1998, 41, 5108-5112) oraz działanie jako substancji antagonistycznych względem receptora-benzodiazepiny (J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 1205-1217).

W obliczu tych interesujących działań zsyntetyzowano w przeszłości różnych przedstawicieli klasy podstawionych imidazo-3-ylo-amin. W szczególności próbowano powiększyć liczbę będących do dyspozycji, podstawionych imidazo-3-ylo-amin drogą kombinatorycznych sposobów syntezy. I tak, C. Blackburn i współpracownicy opisują w Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5469-5472 trójskładnikową syntezę w fazie stałej w celu wytworzenia imidazo-3-ylo-amin, a w Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3635-3638 opisują trójskładnikową kondensację w celu równoległej syntezy imidazo-3-ylo-amin. Podobnie do tej ostatnio wspomnianej reakcji opublikowano syntezę K. Groebke'go i współpracowników w Synlett 1998, 661-663. Wieloskładnikową reakcję dla kombinatorycznej syntezy imidazo-3-ylo-amin, za pomocą której także wytwarzano sporadyczne imidazo-5-ylo-aminy, opisują też H. Bienayme i K. Bouzid w Angew. Chem. 1998, 110 (16), 2349-2352. Możliwy według tego stanu techniki zakres zmiany podstawników na aminowym atomie azotu i w położeniu-2 pierścienia imidazolowego był jednak ograniczony.

Podstawowym zadaniem niniejszego wynalazku było zatem opracowanie dalszych bicyklicznych imidazo-3-ylo-amin, w których co najmniej jeden podstawnik przy grupie aminowej i przy nie należących do imidazolowego pierścienia atomach pierścienia sześciocząłowego oraz podstawnik w położeniu-2 pierścienia imidazolowego różnią się od wodoru, oraz opracowanie środka leczniczego, zawierającego te związki.

Przedmiotem wynalazku są bicykliczne imidazo-3-ylo-aminy o ogólnym wzorze I



I

w którym

X oznacza N lub CR<sup>4</sup>, przy czym R<sup>4</sup> stanowi H, Br, CH<sub>3</sub> lub O-CH<sub>2</sub>-benzyl;

Y oznacza CR<sup>5</sup>, przy czym R<sup>5</sup> stanowi H, Cl lub CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> oznacza n-butyl, 6-izocyjanoheksyl, 1,1,3,3-tetrametylobutyl, cykloheksyl, CH<sub>2</sub>-C(=O)O-CH<sub>3</sub>, fenyl dwukrotnie podstawiony przez CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> oznacza wodór lub C(=O)CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> oznacza CH<sub>3</sub>, cykloheksyl, fenyl nie podstawiony albo jednokrotnie lub dwukrotnie podstawiony rodnikiem wybranym ze zbioru obejmującego OH, OCH<sub>3</sub> i NHC(=O)CH<sub>3</sub>, furanyl, pirydyl, tiofenyl, fenantrenyl, antracenyl i 1-metylopirolil;

R<sup>6</sup> oznacza H, Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> oznacza H, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, NH<sub>2</sub>;

albo R<sup>6</sup> i R<sup>7</sup> tworzą dokondensowany fenyl nie podstawiony, w postaci zasad lub farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

Zgodnie z wynalazkiem korzystnymi są przy tym takie związki, w których

R<sup>2</sup> oznacza wodór,

$R^1$  oznacza n-butyl, cykloheksyl,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-O-CH}_3$ , 2,6-dimetylofenyl lub 1,1,3,3-tetrametylobutyl, a

$R^3$  jest wybrany ze zbioru obejmującego 2-pirydył, 3-pirydył, 2-furanyl, metyl, 3-hydroksyfenyl, 3,4-dimetoksyfenyl, 2-metoksyfenyl i 2,3-dimetoksyfenyl.

Szczególnie korzystnymi są zgodnie z wynalazkiem podstawione w pierścieniu sześciocząłowym, bicykliczne pochodne imidazo-3-ylo-aminy, wybrane ze zbioru obejmującego:

7-chloro-2-furan-2-ylo-(6-izocyjanoheksylo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diaminę,  
 (5,7-dimetylo-2-pirydyn-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo)-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
 7-chloro-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-2-tiofen-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diaminę,  
 [6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 N-[4-(8-benzylloksy-3-cykloheksyloaminoimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenylo]-acetamid,  
 3-(8-benzylloksy-3-butylamino-imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenol,  
 [8-benzylloksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino]-octan metylowy,  
 [8-benzylloksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-cykloheksyloaminę,  
 cykloheksylo-[6,8-dibromo-2-(2-metoksyfenylo)-5-metyloimidazo-[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-aminę,  
 3-[3-(2,6-dimetylofenylamino)-6-nitroimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo]-fenol,  
 [6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 [6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoksyfenylo)-5-metyloimidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 cykloheksylo-(2-fenyloimidazo[1,2-a]chinolin-1-ylo)-aminę,  
 związek [6-(2-cykloheksylo-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-heksylo]-metylidynoamoniowy,  
 (2,6-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 cykloheksylo-(2,7-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 cykloheksylo-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 [2-(3,4-dimetoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
 (2,7-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 (2,8-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 1,1,3,3-tetrametylobutylo)-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 [2-(3,4-dimetoksyfenylo)-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
 (6-izocyjanoheksylo)-[2-(2-metoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-aminę,  
 cykloheksylo-(2-furan-2-ylo-6-trifluorometylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 (8-benzylloksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloaminę,  
 (8-benzylloksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloaminę,  
 (8-benzylloksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 (8-benzylloksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy,  
 (8-benzylloksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy,  
 butylo-(2-cykloheksylo-5-propylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 N-cykloheksylo-N-(6,8-dichloro-2-furan-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid,  
 N-cykloheksylo-N-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid,  
 N-(8-benzylloksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo)-N-cykloheksyloacetamid,  
 (5-metyl-2-fenantren-9-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 (2-antracen-9-ylo-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę lub  
 cykloheksylo-[7-metylo-2-(1-metylo-1H-pirol-2-ilo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo]-aminę.

Jeśli podstawione w pierścieniu sześciocząłowym, bicykliczne pochodne imidazo-3-ylo-aminy wg wynalazku zawierają optycznie czynne atomy węgla, to związki te mogą występować w postaci enancjomerów i ich mieszanin.

Przedmiotem wynalazku jest poza tym środek leczniczy, zawierający znane substancje pomocnicze oraz substancję czynną, wyróżniający się tym, że jako substancję czynną zawiera bicykliczną imidazo-3-ylo-aminę o ogólnym wzorze I, w którym  $R^1$ - $R^7$ , X i Y mają wyżej podane znaczenia, w postaci wolnej zasady lub farmaceutycznie dopuszczalnej soli, korzystnie kwasu bromowodorowego, siarkowego, metanosulfonowego, mrówkowego, octowego, szczawiowego, bursztynowego, winowego, migdałowego, fumarowego, mlekowego, cytrynowego, glutaminowego i/lub asparaginowego albo zwłaszcza kwasu solnego.

Nieoczekiwanie okazało się, że związki według wynalazku są nie tylko potencjalnymi substancjami czynnymi dla wskazań wyszczególnionych w stanie techniki, lecz także wykazują działanie przeciwbólowe.

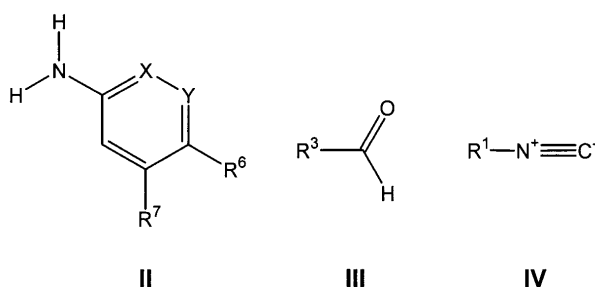
Zgodne z wynalazkiem środki lecznicze szczególnie korzystnie zawierają jako substancję czynną co najmniej jedną bicykliczną imidazo-3-ylo-aminę wybraną ze zbioru obejmującego:

7-chloro-2-furan-2-ylo-(6-izocyjanoheksylo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diaminę,  
(5,7-dimetylo-2-pirydyn-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo)-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
7-chloro-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-2-tiofen-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diaminę,  
[6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
N-[4-(8-benzylksy-3-cykloheksyloaminoimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenylo]-acetamid,  
3-(8-benzylksy-3-butyloamino-imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenol,  
[8-benzylksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino]-octan metylowy,  
[8-benzylksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-cykloheksyloaminę,  
cykloheksylo-[6,8-dibromo-2-(2-metoksyfenylo)-5-metyloimidazo-[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-aminę,  
3-[3-(2,6-dimetylofenylamino)-6-nitroimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo]-fenol,  
[6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoksyfenylo)-5-metyloimidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
cykloheksylo-(2-fenyloimidazo[1,2-a]chinolin-1-ylo)-aminę,  
związek [6-(2-cykloheksylo-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-heksylo]-metylidynoamoniowy,  
(2,6-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
cykloheksylo-(2,7-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
cykloheksylo-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
(2,7-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
(2,8-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
1,1,3,3-tetrametylobutylo-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
(6-izocyjanoheksylo)-[2-(2-metoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-aminę,  
cykloheksylo-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
(8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloaminę,  
(8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloaminę,  
(8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
(8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy,  
(8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy,  
butylo-(2-cykloheksylo-5-propylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
N-cykloheksylo-N-(6,8-dichloro-2-furan-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid,  
N-cykloheksylo-N-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid,  
N-(8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo)-N-cykloheksyloacetamid,  
(5-metyl-2-fenantren-9-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
(2-antracen-9-ylo-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę lub  
cykloheksylo-[7-metylo-2-(1-metylo-1H-pirol-2-ilo)-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo]-aminę  
lub farmaceutycznie dopuszczalne sole tych związków.

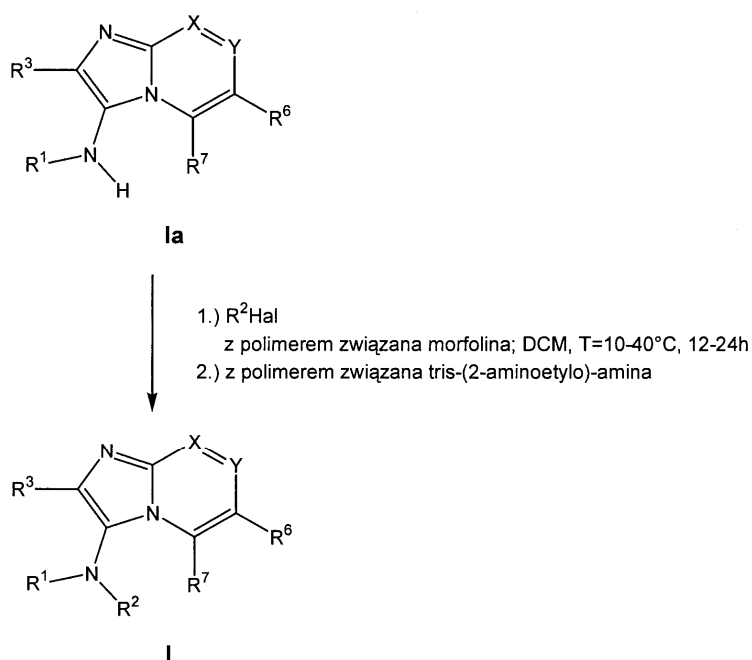
Związki według wynalazku sprawdziły się jako ligandy ważnego dla bólu podtypu- $\alpha 2$  ludzkiego receptora adrenergicznego. Szczególnie korzystne jest przeto zastosowanie zgodnych z wynalazkiem, bicyklicznych imidazo-3-ylo-amin razem z jedną lub wieloma substancjami pomocniczymi do wytwarzania środka leczniczego dla zwalczania bólu. W celu sporządzenia odpowiednich środków leczniczych obok co najmniej jednej substancji czynnej według wynalazku stosuje się materiały nośnikowe, wypełniacze, rozpuszczalniki, rozcieńczalniki, barwniki i/lub środki wiążące. Dobór substancji pomocniczych oraz ich stosowanych ilości zależy od tego, czy środek leczniczy ma być stosowany doustnie, dożylnie, śródtrzewnowo, śródskórnio, domięśniowo, wewnątrznosowo, policzkowo lub miejscowo. Do aplikowania doustnego nadają się preparaty w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, granulatów, kropelek, soków i syropów, do aplikowania pozajelitowego, miejscowego i inhalacyjnego nadają się roztwory, zawiesiny, łatwo rekonstruowalne preparaty suche oraz aerozole. Zgodne z wynalazkiem substancje czynne w zasobniku, w rozpuszczonej postaci lub w plastrze, ewentualnie wobec dodatku środków wspomagających penetrację skóry, są odpowiednimi preparatami aplikowania poprzez skórę. Ze stosowanych doustnie lub poprzez skórę postaci preparatów mogą substancje czynne według wynalazku uwalniać się z opóźnieniem. Podawane pacjentowi ilości substancji czynnej zmie-

nią się w zależności od wagi pacjenta, od sposobu podawania, od wskazania i od stopnia ciężkości schorzenia. Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych bicyklicznych imidazo-3-yl-amin, drogą trójskładnikowej reakcji amidyny, aldehydu i izonitrylu, polegający na tym, że synteza związków o ogólnym wzorze I, w którym X, Y i  $R^1$ - $R^7$  mają wyżej podane znaczenia, następuje w dichlorometanie jako rozpuszczalniku i w obecności kwasu nadchlorowego, przy czym związki wyjściowe dodaje się jeden po drugim w kolejności amidyna o ogólnym wzorze II, aldehyd o ogólnym wzorze III i izonitryl o ogólnym wzorze IV, w których  $R^1$ ,  $R^3$ - $R^7$ , X i Y mają znaczenia podane przy omawianiu wzoru I, a powstające produkty o wzorze Ia ewentualnie następnie poddaje się reakcji ze związkiem  $R^2\text{Hal}$ , w którym  $R^2$  ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru I.

Synteza związków według wynalazku następuje w ten sposób, że amidyny o ogólnym wzorze II, zwłaszcza 2-aminopirydynę, 2-aminopirazyne i pochodne 2-aminopirymidyny, oferowane w handlu przez firmy, takie jak np. Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma lub TCI-Jp, poddaje się reakcji z najrozmaitszymi ketonami lub korzystnie aldehydami o wzorze III i izonitrylami o wzorze IV w obecności 20%-owego kwasu nadchlorowego według reakcji trójskładnikowej.  $R^1$ - $R^7$ , X i Y mają przy tym znaczenie podane wyżej dla związków o wzorze I.



Dla bezproblemowego przebiegu reakcji jest przy tym istotne, żeby związki wyjściowe dodawać jeden po drugim w kolejności amidyna o wzorze II, keton lub aldehyd o wzorze III i izonitryl o wzorze IV. Korzystnie reakcje te przeprowadza się w dichlorometanie w temperaturze korzystnie 0-40°C, zwłaszcza w temperaturze 10-20°C. W celu wytworzenia związków według wynalazku, w których  $R^2$  nie oznacza wodoru, powstające w poprzednio omówionej reakcji związki o wzorze Ia, które korzystnie rozpuszczono najpierw w THF, w zależności odżądanego produktu końcowego poddaje się reakcji ze związkiem  $R^2\text{Hal}$ , przy czym Hal stanowi brom, jod lub zwłaszcza chlor, przykładowo z ewentualnie podstawionym chlorkiem alkilu, arylu lub chlorkiem kwasowym, w dichlorometanie w ciągu 0,25-24 godzin w temperaturze 10-40°C według niżej podanego schematu reakcji:



Nadmiar reagentów usuwa się z mieszaniny reakcyjnej następnie drogą sączenia poprzez warstwę polimerowo związaną tris-(2-aminoetylo)-aminy (producent: Novabiochem) lub 3-(3-merkaptofenilo)-propionamidometylopolistyrenu i przesącz ten korzystnie zatęża się w wirówce próżniowej. Cały sposób można bez trudności przeprowadzać w zautomatyzowanym urządzeniu syntezowym.

Zgodnie z wynalazkiem związku o ogólnym wzorze I można w sobie znany sposób przeprowadzać w ich sole z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami, korzystnie takimi jak kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas metanosulfonowy, kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas szczawowy, kwas bursztynowy, kwas winowy, kwas migdałowy, kwas fumarowy, kwas mlekowy, kwas cytrynowy, kwas glutaminowy i/lub kwas asparaginowy a zwłaszcza kwas solny. Tworzenie soli korzystnie przeprowadza się w środowisku rozpuszczalnika, korzystnie takiego jak eter etylowy, eter dwuizopropylowy, octan alkilowy, aceton i/lub butanon-2 lub jak mieszanina tych rozpuszczalników. Dla wytworzenia odpowiednich chlorowodorków nadaje się ponadto trójmetylochlorosilan w roztworze wodnym.

#### Przykłady

Niżej podane przykłady objaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Synteza ta następowała w urządzeniu automatycznym firmy Zymark według niżej podanego, ogólnego przepisu syntezy.

Okrągłodenną probówkę ze szkła (średnica 16 mm, długość 125 mm) z gwintem wyposażono ręcznie w mieszadło i na stanowisku Capper'a zamknięto pokrywą gwintowaną z przegrodą. Probówkę tę robot 1 ustawił w bloku reaktorowym, ogrzewanym do temperatury 15°C. Do całości robot 2 odpipetował kolejno następujące reagenty:

- 1.) 1 ml 0,1 M roztworu amidiny + 20% HClO<sub>4</sub> w dichlorometanie,
- 2.) 0,5 ml 0,3 M roztworu aldehydu w dichlorometanie,
- 3.) 0,575 ml 0,2 M roztworu izonitrylu w dichlorometanie.

Mieszaninę reakcyjną w jednym z bloków mieszania mieszano w ciągu 660 minut w temperaturze 15°C. Następnie roztwór reakcyjny odsączono na stanowisku filtracji. Probówkę tę wypłukano przy tym dwukrotnie porcjami po 1 ml dichlorometanu i 200 µl wody.

Wieszak z probówkami następnie wstawiono ręcznie do urządzenia obróbkowego. Tam mieszaninę reakcyjną na wstępnym zawirowywaczu zadawano za pomocą 3 ml 10%-owego roztworu NaCl i 1,5 ml dichlorometanu. W reaktorze spinowym starannie mieszano w ciągu 10 minut i drogą powolnego spadku ruchu obrotowego wytworzono wyraźną granicę faz. Tę granicę faz wykrywano optycznie, a fazę organiczną odpipetowano. W następnym etapie mieszaninę reakcyjną ponownie zadawano za pomocą 1,5 ml dichlorometanu. Roztwór ten wstrząsano, wirowano, a warstwę organiczną odpipetowano. Połączone warstwy organiczne suszono (granulowano) nad 2,4 mg MgSO<sub>4</sub>. Rozpuszczalnik usuwano w wirówce próżniowej. Stosowane chemikalia i rozpuszczalnik nabyto komercyjnie. Każdą substancję poddano analizie za pomocą ESI-MS i/lub NMR.

#### Przykład 1

7-chloro-2-furan-2-ylo-(6-izocyjanoheksylo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diamina (**1**)

Związek **1** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2,6-diamino-4-chloropirymidyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu 1,6-diizocyjanoheksanu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu furfuralu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 360,85; znaleziona masa 359,2 (ESI-MS).

#### Przykład 2

(5,7-dimetylo-2-pirydyn-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo)-(6-izocyjanoheksylo)-amina (**2**)

Związek **2** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4,6-dimetylopirymidyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu 1,6-diizocyjanoheksanu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu pirydyno-2-karboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 360,85; znaleziona masa 359,2 (ESI-MS).

#### Przykład 3

(2-cykloheksylo-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**3**)

Związek **3** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-6-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu cykloheksylokarboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 341,54; znaleziona masa 342,4 (ESI-MS).

#### Przykład 4

7-chloro-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-2-tiofen-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diamina (**4**)

Związek **4** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2,6-diamino-4-chloropirymidyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu tiofeno-2-karboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 377,94; znaleziona masa 378,3 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 5

[6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**5**)

Związek **5** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-bromopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 2-metoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 430,39; znaleziona masa M + H<sub>2</sub>O = 378,3 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 6

[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoksyfenylo)-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**6**)

Związek **6** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3,5-dibromo-6-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 2,3-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 553,34; znaleziona masa M + H<sub>2</sub>O = 572,1 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 7

N-[4-(8-benzylloksy-3-cykloheksyloamino-imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenylo]-acetamid (**7**)

Związek **7** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylloksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 4-acetamidobenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 454,58; znaleziona masa 455,4 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 8

3-(8-benzylloksy-3-butylamino-imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenol (**8**)

Związek **8** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylloksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku n-butyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3-hydroksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 384,49; znaleziona masa 388,4 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 9

[8-benzylloksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino]-octan metylowy (**9**)

Związek **9** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylloksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanooctanu metylowego (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3,5-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 447,50; znaleziona masa 448,3 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 10

[8-benzylloksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-cykloheksylo-amina (**10**)

Związek **10** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylloksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3,5-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 457,58; znaleziona masa 458,5 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 11

Cykloheksylo-[6,8-dibromo-2-(2-metoksyfenylo)-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-amina (**11**)

Związek **11** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3,5-dibromo-6-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 2-metoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 457,58; znaleziona masa 458,5 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 12

3-[3-(2,6-dimetylofenylamino)-6-nitroimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo]-fenol (**12**)

Związek **12** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-nitropirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 2,6-dimetylofenyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3-hydroksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 376,42; znaleziona masa 375,3 (ESI-MS).

**Przykład 13**

[6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**13**)

Związek **13** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-bromopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 2-metoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 430,39; znaleziona masa  $M + H_2O = 447,3$  (ESI-MS).

**Przykład 14**

[6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoksyfenylo)-5-metyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**14**)

Związek **14** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3,5-dibromo-6-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 2,3-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 553,34; znaleziona masa  $M + H_2O = 572,1$  (ESI-MS).

**Przykład 15**

Cykloheksylo-(2-fenylo-imidazo[1,2-a]chinolin-1-ylo)-amina (**15**)

Związek **15** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-chinoliny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu benzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 341,46; znaleziona masa 342,3 (ESI-MS).

**Przykład 16**

Związek [6-(2-cykloheksylo-5-metyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-heksylo]-metylidyno-amoniowy (**16**)

Związek **16** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-6-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu 1,6-diizocyjanoheksanu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu cykloheksylokarboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 339,5; znaleziona masa = 339,4 (ESI-MS).

**Przykład 17**

(2,6-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**17**)

Związek **17** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 273,4; znaleziona masa = 274,3 (ESI-MS).

**Przykład 18**

Cykloheksylo-(2,7-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina (**18**)

Związek **18** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 243,4; znaleziona masa = 244,4 (ESI-MS).

**Przykład 19**

Cykloheksylo-(2,5,7-trimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina (**19**)

Związek **19** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4,6-dimetylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 257,4; znaleziona masa = 258,4 (ESI-MS).

**Przykład 20**

[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-amina (**20**)

Związek **20** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu diizocyjanoheksanu cykloheksylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3,4-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 394,5; znaleziona masa = 393,4 (ESI-MS).

**Przykład 21**

(2,7-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**21**)

Związek **21** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3,4-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 273,4; znaleziona masa = 274,3 (ESI-MS).

**Przykład 22**

(2,8-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**22**)

Związek **22** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 273,4; znaleziona masa = 274,3 (ESI-MS).

**Przykład 23**

(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina (**23**)

Związek **23** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4,6-dimetylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 287,4; znaleziona masa = 288,4 (ESI-MS).

**Przykład 24**

[2-(3,4-dimetoksyfenylo)-7-metyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-amina (**24**)

Związek **24** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu 1,6-diizocyjanoheksanu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3,4-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 394,5; znaleziona masa = 393,4 (ESI-MS).

**Przykład 25**

(6-izocyjanoheksylo)-[2-(2-metoksyfenylo)-6-metyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-amina (**25**)

Związek **25** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu 1,6-diizocyjanoheksanu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu 3,4-dimetoksybenzaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 363,5; znaleziona masa = 363,4 (ESI-MS).

**Przykład 26**

Cykloheksylo-(2-furan-2-ylo-6-trifluorometyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina (**26**)

Związek **26** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4-trifluorometylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku heksyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu fur-furalu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 349,3; znaleziona masa = 350,3 (ESI-MS).

**Przykład 27**

(8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloamina (**27**)

Związek **27** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku heksyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu cykloheksylokarbaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 403,6; znaleziona masa = 404,4 (ESI-MS).

**Przykład 28**

(8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloamina (**28**)

Związek **28** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku heksyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 335,4; znaleziona masa = 336,3 (ESI-MS).

**Przykład 29**

(8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**29**)

Związek **29** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutyli (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 365,5; znaleziona masa = 366,5 (ESI-MS).

**Przykład 30**

(8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy (**30**)

Związek **30** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanooctanu metylowego (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu cykloheksylokarbaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 393,5; znaleziona masa = 394,5 (ESI-MS).

**Przykład 31**

(8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy (**31**)

Związek **31** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanooctanu metylowego (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu aldehydu octowego (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 325,4; znaleziona masa = 326,3 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 32

Butylo-(2-cykloheksylo-5-propylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina (**32**)

Związek **32** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-6-propylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku n-butylu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu cykloheksylokarboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 313,5; znaleziona masa = 314,5 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 33

N-cykloheksylo-N-(6,8-dichloro-2-furan-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid (**33**)

Związek **33** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3,5-dichloropirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku cykloheksylu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu furfuralu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%) i drogą reakcji z chlorkiem acetylu, przy czym nadmiar chlorku acetylu usunięto pod próżnią.

Obliczona masa 392,3; znaleziona masa = 393,3/394,3; M-acetyl 350,4 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 34

N-cykloheksylo-N-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid (**34**)

Związek **34** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-5-trifluorometylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku cykloheksylu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu furfuralu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%) i drogą reakcji z chlorkiem acetylu, przy czym nadmiar chlorku acetylu usunięto pod próżnią.

Obliczona masa 391,4; znaleziona masa = 392,3; M-acetyl 350,4 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 35

N-(8-benzylksy-2-cykloheksyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-N-cykloheksyloacetamid (**35**)

Związek **35** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-3-benzylksypirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml izocyjanku cykloheksylu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu cykloheksylokarboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%) i drogą reakcji z chlorkiem acetylu, przy czym nadmiar chlorku acetylu usunięto pod próżnią.

Obliczona masa 445,6; znaleziona masa = 446,4; M-acetyl 404,4 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 36

(5-metylo-2-fenantren-9-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**36**)

Związek **36** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-6-metylopirydyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu fenantreno-9-karboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 435,6; znaleziona masa = 436,5 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 37

(2-antracen-9-ylo-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina (**37**)

Związek **37** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4-metylopirymidyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku 1,1,3,3-tetrametylobutylo (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu antraceno-9-karboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 436,6; znaleziona masa = 437,3 (ESI-MS).

P r z y k ł a d 38

Cykloheksylo-[7-metylo-2-(1-metylo-1H-pirol-2-ilo)-imidazo-[1,2-a]pirymidyn-3-ylo]-amina (**38**)

Związek **38** wytworzono według ogólnego przepisu syntezowego z 1,0 ml roztworu 2-amino-4-metylopirymidyny (0,1 M, DCM), 0,575 ml roztworu izocyjanku cykloheksylu (0,2 M, DCM), 0,500 ml roztworu N-metylopirolo-2-karboaldehydu (0,3 M, DCM) i 10 µl kwasu nadchlorowego (w = 20%).

Obliczona masa 309,4; znaleziona masa = 310,4 (ESI-MS).

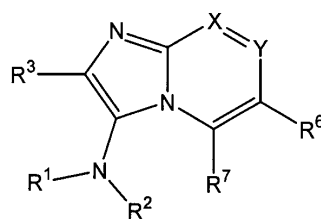
Związki według wynalazku sprawdziły się jako ligandy ważnego dla bólów podtypu-α2 ludzkiego receptora α-adrenergicznego. Określenie powinowactwa do podtypu-α2 ludzkiego receptora α-adrenergicznego następowało za pomocą zwykłego dla High Throughput Screening oznaczenia-SPA, takiego jak opisane w John P. Devlin, High Throughput Screening, Marcel Dekker Inc. 1997, strony

307-316. Publikację tę wprowadza się jako odsyłacz i tym samym obowiązuje ona jako część ujawnienia. Przy stężeniu 10  $\mu$ M oznaczono następujące powinowactwa:

|             | Powinowactwo- $\alpha$ 2, 10 $\mu$ M |
|-------------|--------------------------------------|
| Przykład 16 | 67%                                  |
| Przykład 17 | 65%                                  |
| Przykład 18 | 74%                                  |
| Przykład 19 | 81%                                  |
| Przykład 20 | 85%                                  |
| Przykład 21 | 109%                                 |
| Przykład 22 | 69%                                  |
| Przykład 23 | 97%                                  |
| Przykład 24 | 75%                                  |
| Przykład 25 | 51%                                  |
| Przykład 26 | 70%                                  |
| Przykład 27 | 77%                                  |
| Przykład 28 | 80%                                  |
| Przykład 29 | 100%                                 |
| Przykład 30 | 60%                                  |
| Przykład 31 | 61%                                  |
| Przykład 32 | 61%                                  |
| Przykład 33 | 73%                                  |
| Przykład 34 | 72%                                  |
| Przykład 35 | 75%                                  |

### Zastrzeżenia patentowe

1. Bicykliczne imidazo-3-ylo-aminy o ogólnym wzorze I,



I

w którym

X oznacza N lub CR<sup>4</sup>, przy czym R<sup>4</sup> stanowi H, Br, CH<sub>3</sub> lub O-CH<sub>2</sub>-benzyl;

Y oznacza CR<sup>5</sup>, przy czym R<sup>5</sup> stanowi H, Cl lub CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> oznacza n-butył, 6-izocyjanoheksyl, 1,1,3,3-tetrametylobutył, cykloheksyl, CH<sub>2</sub>-C(=O)O-CH<sub>3</sub>, fenyl dwukrotnie podstawiony przez CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> oznacza wodór lub C(=O)CH<sub>3</sub>;

$R^3$  oznacza  $CH_3$ , cykloheksyl, fenyl nie podstawiony albo jednokrotnie lub dwukrotnie podstawiony rodnikiem wybranym ze zbioru obejmującego OH,  $OCH_3$  i  $NHC(=O)CH_3$ , furanyl, pirydyl, tiofenyl, fenantrenyl, antracenyli i 1-metylopirolil;

$R^6$  oznacza H, Br,  $NO_2$ ,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ;

$R^7$  oznacza H,  $CH_3$ ,  $C_3H_7$ ,  $NH_2$ ;

albo  $R^6$  i  $R^7$  tworzą dokondensowany fenyl nie podstawiony, w postaci zasad lub farmaceutycznie dopuszczalnych soli.

2. Bicykliczne imidazo-3-ylo-aminy według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że  $R^2$  oznacza wodór,  $R^1$  oznacza n-butyl, cykloheksyl,  $CH_2C(=O)-O-CH_3$ , 2,6-dimetylofenyl lub 1,1,3,3-tetrametylobutyl, a  $R^3$  jest wybrany ze zbioru obejmującego 2-pirydyl, 3-pirydyl, 2-furanyl, metyl, 3-hydroksyfenyl, 3,4-dimetoksyfenyl, 2-metoksyfenyl i 2,3-dimetoksyfenyl.

3. Bicykliczne imidazo-3-ylo-aminy według zastrz. 1 albo 2, **znamiennie tym**, że nimi są 7-chloro-2-furan-2-ylo-(6-izocyjanoheksylo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diamina, (5,7-dimetylo-2-pirydyn-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo)-(6-izocyjanoheksylo)-amina, 7-chloro-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-2-tiofen-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diamina, [6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, N-[4-(8-benzylksy-3-cykloheksyloaminoimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenylo]-acetamid, 3-(8-benzylksy-3-butylamino-imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenol, [8-benzylksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino]-octan metylowy, [8-benzylksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-cykloheksyloamina, cykloheksylo-[6,8-dibromo-2-(2-metoksyfenylo)-5-metyloimidazo-[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-amina, 3-[3-(2,6-dimetylofenylamino)-6-nitroimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo]-fenol, [6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, [6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoksyfenylo)-5-metyloimidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, cykloheksylo-(2-fenyloimidazo[1,2-a]chinolin-1-ylo)-amina, związek [6-(2-cykloheksylo-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-heksylo]-metylidynoamoniowy, (2,6-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, cykloheksylo-(2,7-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina, cykloheksylo-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina, [2-(3,4-dimetoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-amina, (2,7-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, (2,8-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, 1,1,3,3-tetrametylobutylo-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina, [2-(3,4-dimetoksyfenylo)-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-amina, (6-izocyjanoheksylo)-[2-(2-metoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-amina, cykloheksylo-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina, (8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloamina, (8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloamina, (8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, (8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy, (8-benzylksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy, butylo-(2-cykloheksylo-5-propylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-amina, N-cykloheksylo-N-(6,8-dichloro-2-furan-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid, N-cykloheksylo-N-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid, N-(8-benzylksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo)-N-cykloheksyloacetamid, (5-metyl-2-fenantren-9-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina, (2-antracen-9-ylo-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-amina lub cykloheksylo-[7-metylo-2-(1-metylo-1H-pirol-2-ilo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3-ylo]-amina.

4. Środek leczniczy, zawierający znane substancje pomocnicze oraz substancję czynną, **znamiennie tym**, że jako substancję czynną zawiera bicykliczną imidazo-3-ylo-aminę o ogólnym wzorze I, w którym  $R^1$ - $R^7$ , X i Y mają znaczenia określone w zastrz. 1, w postaci wolnej zasady lub farmaceutycznie dopuszczalnej soli.

5. Środek leczniczy według zastrz. 4, **znamiennie tym**, że jako substancję czynną zawiera bicykliczną imidazo-3-ylo-aminę, wybraną ze zbioru obejmującego

7-chloro-2-furan-2-ylo-(6-izocyjanoheksylo)-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diaminę,

(5,7-dimetylo-2-pirydyn-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo)-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
 7-chloro-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-2-tiofen-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirymidyno-3,5-diaminę,  
 [6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 N-[4-(8-benzylloksy-3-cykloheksyloaminoimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenylo]-acetamid,  
 3-(8-benzylloksy-3-butylamino-imidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo)-fenol,  
 [8-benzylloksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino]-octan metylowy,  
 [8-benzylloksy-2-(3,5-dimetoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-cykloheksyloaminę,  
 cykloheksylo-[6,8-dibromo-2-(2-metoksyfenylo)-5-metyloimidazo-[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-aminę,  
 3-[3-(2,6-dimetylofenylamino)-6-nitroimidazo[1,2-a]pirydyn-2-ylo]-fenol,  
 [6-bromo-2-(2-metoksyfenylo)-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 [6,8-dibromo-2-(2,3-dimetoksyfenylo)-5-metyloimidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo]-(1,1,3,3-tetrame-  
 tylobutylo)-aminę,  
 cykloheksylo-(2-fenyloimidazo[1,2-a]chinolin-1-ylo)-aminę,  
 związek [6-(2-cykloheksylo-5-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-heksylo]-metylidynoamoniowy,  
 (2,6-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 cykloheksylo-(2,7-dimetylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 cykloheksylo-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 [2-(3,4-dimetoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
 (2,7-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 (2,8-dimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 1,1,3,3-tetrametylobutylo)-(2,5,7-trimetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 [2-(3,4-dimetoksyfenylo)-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-(6-izocyjanoheksylo)-aminę,  
 (6-izocyjanoheksylo)-[2-(2-metoksyfenylo)-6-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo]-aminę,  
 cykloheksylo-(2-furan-2-ylo-6-trifluorometylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 (8-benzylloksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloaminę,  
 (8-benzylloksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-cykloheksyloaminę,  
 (8-benzylloksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 (8-benzylloksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy,  
 (8-benzylloksy-2-metylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-yloamino)-octan metylowy,  
 butylo-(2-cykloheksylo-5-propylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-aminę,  
 N-cykloheksylo-N-(6,8-dichloro-2-furan-2-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid,  
 N-cykloheksylo-N-(2-furan-2-ylo-6-trifluormetyloimidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-acetamid,  
 N-(8-benzylloksy-2-cykloheksylo-imidazo[1,2-a]pirydyno-3-ylo)-N-cykloheksyloacetamid,  
 (5-metyl-2-fenantren-9-ylo-imidazo[1,2-a]pirydyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylobutylo)-aminę,  
 (2-antracen-9-ylo-7-metylo-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo)-(1,1,3,3-tetrametylo-butylo)-aminę lub  
 cykloheksylo-[7-metylo-2-(1-metylo-1H-pirol-2-ilo)-imidazo[1,2-a]pirymidyn-3-ylo]-aminę  
 albo farmaceutycznie dopuszczalną sól tych związków.

6. Zastosowanie bicyklicznej imidazo-3-ylo-aminy, określonej w zastrz. 1 albo 2, albo 3, wraz z jedną lub wieloma substancjami pomocniczymi, do wytwarzania środka leczniczego do zwalczania bólu.

7. Sposób wytwarzania bicyklicznych imidazo-3-ylo-amin, określonych w zastrz. 1 albo 2, albo 3, drogą trójskładnikowej reakcji amidyny, aldehydu i izonitrylu, **znamienny tym**, że synteza związków o ogólnym wzorze I, w którym X, Y i  $R^1$ - $R^7$  mają znaczenia określone w zastrz. 1, następuje w dichlorometanie jako rozpuszczalniku i w obecności kwasu nadchlorowego, przy czym związki wyjściowe dodaje się jeden po drugim w kolejności amidyna o ogólnym wzorze II, aldehyd o ogólnym wzorze III i izonitryl o ogólnym wzorze IV, w których  $R^1$ ,  $R^3$ - $R^7$ , X i Y mają znaczenia podane przy omawianiu wzoru I, a powstające produkty o wzorze Ia ewentualnie następnie poddaje się reakcji ze związkiem  $R^2$ Hal, w którym  $R^2$  ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru I.

