

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. April 2008 (24.04.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/046582 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

52078 Aachen (DE). **FRANK, Robert** [DE/DE]; Luisenstr. 28, 52070 Aachen (DE). **KÜHNERT, Sven** [DE/DE]; Krahkopfstr. 5, 52355 Düren (DE). **SCHRÖDER, Wolfgang** [DE/DE]; Auf der Hörn 92, 52074 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/008957

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. Oktober 2007 (16.10.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 049 452.0
17. Oktober 2006 (17.10.2006) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstr. 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **MERLA, Beatrix** [DE/DE]; Bodelschwingstrasse 36, 52078 Aachen (DE). **CHRISTOPH, Thomas** [DE/DE]; Schilderstrasse 42, 52080 Aachen (DE). **ÖBERBÖRSCH, Stefan** [DE/DE]; Weidenweg 10, 52074 Aachen (DE). **SCHIENE, Klaus** [DE/DE]; Mindener Str. 13, 40227 Düsseldorf (DE). **BAHRENBURG, Gregor** [DE/DE]; Kleinbahnstr. 7a,

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRROLOPYRAZINE COMPOUNDS HAVING AFFINITY WITH THE KCNQ2/3 K+ CHANNEL AND USE THEREOF IN MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRROLOPYRAZIN-VERBINDUNGEN MIT AFFINITÄT ZUM KCNQ2/3 K+ KANAL UND DEREN VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

(57) Abstract: The invention relates to substituted tetrahydropyrrolopyrazine compounds, to methods for the production thereof, medicaments containing said compounds and to the use of said compounds for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 2008/046582 A1

SUBSTITUIERTE TETRAHYDROPYRROLOPYRAZIN-VERBINDUNGEN MIT AFFINITÄT ZUM KCNQ2./3 K⁺ KANAL UND DEREN VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem Schmerz, hat in der Medizin große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich auch in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Ein pathophysiologisches Merkmal von chronischen Schmerzen besteht in der Übererregbarkeit von Neuronen. Die neuronale Erregbarkeit wird entscheidend von der Aktivität von K⁺ Kanälen beeinflusst, da diese das Ruhemembranpotential der Zelle und somit die Erregbarkeitsschwelle maßgeblich bestimmen. Heteromere K⁺ Kanäle vom molekularen Subtyp KCNQ2/3 (Kv7.2/7.3) sind in Neuronen verschiedener Regionen des zentralen (Hippocampus, Amygdala) und peripheren (Hinterwurzelganglien) Nervensystems exprimiert und regulieren deren Erregbarkeit. Die Aktivierung von KCNQ2/3 K⁺ Kanälen führt zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran und damit einhergehend zu einer Abnahme der elektrischen Erregbarkeit dieser Neurone. KCNQ2/3 exprimierende Neurone der Hinterwurzelganglien sind an der Übertragung nociceptiver Erregungen von der Peripherie ins Rückenmark beteiligt (Passmore et al., J Neurosci. 2003; 23(18):7227-36). Dementsprechend konnte für den KCNQ2/3 Agonisten Retigabine eine analgetische Wirksamkeit in präklinischen Neuropathie- und Entzündungsschmerzmodellen nachgewiesen werden (Blackburn-Munro and Jensen, Eur J Pharmacol. 2003; 460(2-3):109-16; Dost et al., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2004; 369(4): 382-390). Der KCNQ2/3 K⁺ Kanal

stellt somit einen geeigneten Ansatzpunkt zur Behandlung von Schmerz; insbesondere von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz, inflammatorischem Schmerz und muskulärem Schmerz (Nielsen et al., Eur J Pharmacol. 2004; 487(1-3): 93-103), insbesondere
5 von neuropathischem und inflammatorischem Schmerz dar.

Darüber hinaus ist der KCNQ2/3 K⁺ Kanal ein geeignetes Target für die Therapie einer Vielzahl weiterer Erkrankungen wie beispielsweise Migräne (US2002/0128277), kognitive Erkrankungen (Gribkoff, Expert Opin Ther Targets 2003; 7(6): 737-748), Angstzuständen (Korsgaard et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005, 14(1): 282-92),
10 Epilepsie (Wickenden et al., Expert Opin Ther Pat 2004; 14(4): 457-469) und Harninkontinenz (Streng et al., J Urol 2004;172: 2054-2058).

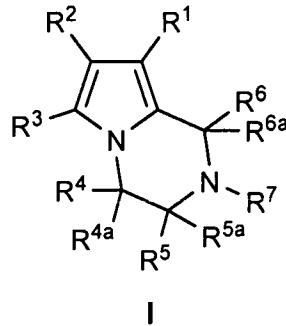
Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmakologische Wirkstoffe in
15 Arzneimitteln eignen, vorzugsweise in Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch KCNQ2/3 K⁺ Kanäle vermittelt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass substituierte
20 Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen der nachstehend angegebenen allgemeinen Formel I sich zur Behandlung von Schmerzen eignen und auch eine ausgezeichnete Affinität zum KCNQ2/3 K⁺ Kanal aufweisen und sich daher zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten eignen, die zumindest teilweise durch KCNQ2/3 K⁺ Kanäle vermittelt werden.

25 Aus der Literatur sowie aus Datenbanken sind bereits substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine bekannt. So werden in US 4,188,389 Tetrahydropyrrolopyrazine offenbart, die sich zur Behandlung von Depressionen eignen. WO9429315 offenbart Tetrahydropyrrolopyrazine, mit anxiolytischen
30 Eigenschaften, die am Piperazinring bis auf den Piperazin-Stickstoff unsubstituiert sind. WO 2003024967 offenbart Tetrahydropyrrolopyrazine, die einen (C=Z)-NH₂-Substituenten an R³ tragen und geeignet sind zur Behandlung von Krebs. Weiterhin werden Tetrahydropyrrolopyrazine ohne Angaben von biologischer Aktivität in Datenbanken aufgeführt, beispielsweise bei CAS.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,

5





worin

10

R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NHArlyl; NH-Alkylaryl; NH-Heteroaryl; NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂C₁₋₆-Alkyl, NHCOArlyl; NHCO-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CH₂SO₂-Phenyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, OCF₃, SCF₃, CF₃, Benzyloxy, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste R¹ und R² oder R² und R³ einen

15

Ring bilden und gemeinsam  oder  bedeuten;

20

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl stehen;

25

R⁶ für C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach

substituiert; oder über eine C₁₋₃-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^{4a}, R^{5a} und R^{6a} unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

5 R⁷ für (CH₂)_tC(=O)R⁸; (C=O)(CH₂)_mNR¹¹R¹²; C(=O)(CH₂)_n(C=O)R⁸;
(CH₂)_sNHC(=O)R⁸

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

t für 1, 2, 3 oder 4 steht

10 s für 1, 2, 3 oder 4 steht

R⁸ C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über
15 eine C₁₋₅-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann; NR⁹R¹⁰; bedeutet;

20 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₆-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R²⁰; SO₂R¹³; oder über
25 C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, stehen;

oder die Reste R⁹ und R¹⁰ zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁴CH₂CH₂
30 oder (CH₂)₃₋₆ stehen,

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für H; C₁₋₆-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt,

einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C(=O)R^{20}$; SO_2R^{13} ; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, stehen;

5

oder die Reste R^{11} und R^{12} zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ stehen,

10

wobei R^{14} H; C_{1-6} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C(=O)R^{13}$; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

15

20

R^{13} C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet;

25

R^{20} C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $NR^{21}R^{22}$; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet;

30

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die

Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet,

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Im Zusammenhang mit „Phenyl“, „Phenyloxy“, „Benzyl“, „Benzyloxy“, „Alkylaryl“ umfasst der Begriff jeweils die unsubstituierte Struktur als auch die durch F, Cl, OCH₃, CF₃, OCF₃, SCF₃ und CH₃ substituierte Struktur.

Die Ausdrücke „C₁₋₃-Alkyl“, „C₁₋₅-Alkyl“ und „C₁₋₆-Alkyl“ umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 3 C-Atomen bzw. 1 bis 5 C-Atomen bzw. 1 bis 6 C-Atome, d.h. C₁₋₃-Alkanyle, C₂₋₃-Alkenyle und C₂₋₃-Alkinyle bzw. C₁₋₅-Alkanyle, C₂₋₅-Alkenyle und C₂₋₅-Alkinyle bzw. C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₆-Alkenyle und C₂₋₆-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, Hexyl, Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl und Hexinyl umfasst. Besonders vorteilhaft sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

Der Ausdruck „Cycloalkyl“ oder „C₃₋₈-Cycloalkyl“ bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält.

Der Begriff „Heterocyclyl“ umfasst gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle mit drei bis acht Ringgliedern, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft sind Heterocyclyl-Reste aus der Gruppe Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl.

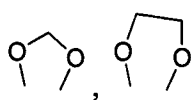
Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe mit bis zu 14 Ringgliedern, u.a. Phenyle und Naphthyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, welche jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, enthält.

Der Ausdruck „Heteroaryl“ steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems mit bis zu 14 Ringgliedern sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyinl, Carbazolyl, Phenazinyl, oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugt sind Pyridyl, Furyl und Thienyl.

Die Ausdrücke "über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder Cycloalkyl" und "über C₁₋₅-Alkyl gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₃-Alkyl und Aryl bzw. Heteroaryl bzw. Heterocyclyl bzw. Cycloalkyl die oben definierten Bedeutungen haben und der Aryl- bzw. Heteroaryl- bzw. Heterocyclyl- bzw. Cycloalkyl-Rest über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe oder eine C₁₋₅-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I gebunden ist. Die Alkylkette kann in allen Fällen gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein. Es ist vorteilhaft, wenn die Alkylkette unsubstituiert oder mit einer Methylgruppe substituiert ist. Besonders vorteilhaft im Sinne dieser Erfindung ist Phenyl, Benzyl und Phenethyl.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", „Heterocyclyl“ und „Cycloalkyl“ versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen.

In Bezug auf "Aryl" und „Heteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)NHC₁₋₆-Alkyl; C(=O)-Aryl; C(=O)-N-Morpholin; C(=O)-Piperidin; (C=O)-Pyrrolidin; (C=O)-Piperazin; NHSO₂C₁₋₆-Alkyl, NHCOC₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CH₂SO₂-

Phenyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, OCF₃, SCF₃, CF₃, , C₁₋₆-Alkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder

Furyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen, wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann, jedoch nicht mit einem weiteren Aryl- oder Heteroarylring. Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" oder „Heteroaryl“ sind bevorzugte Substituenten F, Cl,
 5 OCH₃, CF₃, OCF₃, SCF₃ und CH₃.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei
 10 Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-
 15 dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Hippursäure, Phosphorsäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt sind die Zitronensäure und die Salzsäure.

20 Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

25 R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NHAryl; NH-Alkylaryl; NH-Heteroaryl; NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, NHSO₂C₁₋₆-Alkyl, NHCOAryl;
 30 NHCOC₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CH₂SO₂-Phenyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, OCF₃, SCF₃, CF₃, Benzyloxy, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl stehen; oder die Reste R¹ und R² oder R² und

R³ einen Ring bilden und gemeinsam  oder  bedeuten;

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl oder Benzyl stehen;

R⁶ für C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C₁₋₃-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^{4a}, R^{5a} und R^{6a} unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen;

R⁷ für (CH₂)_tC(=O)R⁸; (C=O)(CH₂)_mNR¹¹R¹²; C(=O)(CH₂)_n(C=O)R⁸; (CH₂)_sNHC(=O)R⁸

wobei m für 1, 2 oder 3 steht
n für 1, 2, 3 oder 4 steht
t für 1, 2, 3 oder 4 steht
s für 1, 2, 3 oder 4 steht

R⁸ C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C₁₋₅-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann; NR⁹R¹⁰; bedeutet;

R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₆-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R²⁰; SO₂R¹³; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, jeweils

einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, stehen;

oder die Reste R^9 und R^{10} zusammen für $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2$,
5 oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ stehen,

R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander für H; C_{1-6} -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Heterocyclyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$; SO_2R^{13} ; oder über
10 C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, stehen;

oder die Reste R^{11} und R^{12} zusammen für $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2$
15 oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ stehen,

wobei R^{14} H; C_{1-6} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
20 unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R^{13} C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert
25 oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet;

30 R^{20} C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert

oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet;

5 R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet

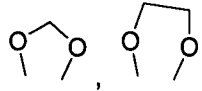
10

"Alkyl substituiert", „Heterocyclyl substituiert“ und „Cycloalkyl substituiert“ für die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -Alkyl, $NH-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, C_{1-6} -Alkyl, $N(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$, $N(C_{1-6}$ -Alkyl-OH) $_2$, NO_2 , SH, S- C_{1-6} -Alkyl, S-Benzyl, O- C_{1-6} -Alkyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht

15

und "Aryl substituiert" und „Heteroaryl substituiert“ für die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -Alkyl, $NH-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, $N(C_{1-6}$ -Alkyl) $_2$, $N(C_{1-6}$ -Alkyl-OH) $_2$, NO_2 , SH, S- C_{1-6} -Alkyl, OH, O- C_{1-6} -Alkyl, O- C_{1-6} -Alkyl-OH, $C(=O)$ -Aryl; $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, $C(=O)NHC_{1-6}$ -Alkyl; $C(=O)$ -N-Morpholin; $C(=O)$ -Piperidin; $C(=O)$ -Pyrrolidin; $C(=O)$ -Piperazin; $NHSO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $NHCOC_{1-6}$ -Alkyl,

20

CO_2H , CH_2SO_2 -Phenyl, CO_2-C_{1-6} -Alkyl, OCF_3 , SCF_3 , CF_3 , , C_{1-6} -Alkyl, Pyrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl;

25

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

30


Bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen der Formel I, worin R^7 für $CH_2C(=O)R^8$; $(C=O)(CH_2)_mNR^{11}R^{12}$ oder $C(=O)(CH_2)_n(C=O)R^8$ steht,

wobei m für 1, 2 oder 3 steht und
n für 1, 2, 3 oder 4 steht.

5 Bevorzugt sind auch substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, stehen, insbesondere für H.

10 Weiterhin bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I, worin R^4 und R^5 unabhängig voneinander für H oder C_{1-6} -Alkyl, insbesondere H, stehen.

Bevorzugt sind auch Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I, worin R^6 Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder zweifach

15 substituiert mit OCH_3 , F, Cl, CH_3 , Isopropyl oder ; Methyl oder *tert.*-Butyl bedeutet.

Darüber hinaus sind bevorzugt substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I, worin R^7 für $CH_2CH_2C(=O)R^8$, $CH_2CH_2CH_2C(=O)R^8$ oder $CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)R^8$ steht, insbesondere für $CH_2CH_2CH_2C(=O)R^8$ steht

20 Besonders bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I, worin R^7 für $C(=O)CH_2(C=O)R^8$, $C(=O)CH_2CH_2(C=O)R^8$, $C(=O)CH_2CH_2CH_2(C=O)R^8$, insbesondere $C(=O)CH_2CH_2(C=O)R^8$ steht.

25 Bevorzugt sind auch Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I, worin R^8 für NR^9R^{10} steht, R^9 für H und R^{10} gegebenenfalls über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder
30 unverzweigt sein kann; C_{1-6} -Alkyl, gesättigt, unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet,

oder die Reste R^9 und R^{10} zusammen für $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ stehen

5 wobei R^{14} H; Benzyl oder Phenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ bedeutet.

Besonders bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine der allgemeinen Formel I worin

10 R^8 für NR^9R^{10} steht, R^9 für H und

R^{10} Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Methylthienyl, Methylfuryl, Methylpyridyl, Ethylthienyl, Ethylfuryl oder Ethylpyridyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert; Piperidyl, Pyrrolidinyl, Methylpiperidyl, Methylpyrrolidinyl, Ethylpiperidyl oder Ethylpyrrolidinyl,
15 jeweils einfach oder mehrfach substituiert; Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; Propyl, Butyl oder Pentyl,

oder

20 die Reste R^9 und R^{10} zusammen für $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ stehen

wobei R^{14} H; Benzyl oder Phenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ bedeutet.

25

Bevorzugt sind auch substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivate der allgemeinen Formel I, worin R^7 $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ oder $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ bedeutet,

und

30 R^{11} $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ bedeutet, und R^{12} H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt; C_{3-8} -Cycloalkyl, insbesondere H; Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Cyclopropyl, wobei R^{20} für $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; Phenyl, Furyl, Benzyl, Phenethyl, Propylphenyl oder Cyclopropyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl steht, insbesondere für $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Propylphenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit CF₃, oder CH₃; Cyclopropyl, unsubstituiert oder substituiert mit Phenyl; oder Furyl steht, wobei R²¹ und R²² bevorzugt unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen, vorzugsweise für H, CH₃, tert-Butyl oder Isopropyl.

5

Ganz besonders bevorzugt sind Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivate aus der Gruppe

- 1 4-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 2 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 3 N-sec-Butyl-2-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid
- 4 N-Cyclopropyl-3-[1-(3-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid
- 5 4-Oxo-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 6 3-{2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1,1-dimethyl-harnstoff
- 7 4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-4-oxo-butylamid
- 8 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid
- 9 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-p-tolyl-acetamid
- 10 3-tert-Butyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1-isopropyl-harnstoff
- 11 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid
- 12 3-tert-Butyl-1-isopropyl-1-[2-oxo-2-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 13 N-Cyclopropyl-N-[2-(1-furan-3-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-benzamid
- 14 Cyclopropancarbonsäure-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isopropyl-amid

- 15 1-Cyclopropyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-3-isopropyl-harnstoff
- 16 1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 17 Furan-2-carbonsäure-cyclopropyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 18 N-*tert*-Butyl-N-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-isobutyramid
- 19 N-Cyclopropyl-N-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isobutyramid
- 20 2-(1-(3-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 21 1-Ethyl-3,3-dimethyl-1-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 22 Chinolin-8-sulfonsäure-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-ethyl-amid
- 23 N-Cyclopropyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 24 Cyclopropancarbonsäure-*tert*-butyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 25 Furan-2-carbonsäure-*tert*-butyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 26 2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-piperidin-1-yl-ethanon
- 27 2-Phenyl-cyclopropancarbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 29 N-(4-Fluor-phenyl)-4-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-butyramid
- 30 N-Ethyl-N-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-butyramid
- 31 N-(1,2-Dimethyl-propyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 32 N-*sec*-Butyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 33 N-{2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-N-ethyl-isobutyramid
- 34 4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-pyridin-4-ylmethyl-butyramid

- 35 Furan-2-carbonsäure-isopropyl-{2-[1-(4-isopropyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 36 1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-morpholin-4-yl-propan-1,3-dion
- 37 2-(1-p-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid
- 38 N-Pyridin-3-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 39 2-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-acetamid
- 41 N-Benzyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 42 N-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid
- 43 4-[1-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-4-oxo-butyramid
- 44 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 45 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-[4-(2-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanon
- 46 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid
- 48 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 49 N-Phenethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 50 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid
- 51 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon
- 52 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid
- 53 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 54 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 55 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid

- 56 2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid
- 57 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(4-fluor-benzyl)-acetamid
- 58 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 59 N-Cyclohexyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 60 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon
- 61 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(1,2-dimethyl-propyl)-acetamid
- 62 N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 65 N-(4-Fluor-phenyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 66 Furan-2-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 67 2-[1-(4-Fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid
- 68 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-acetamid
- 69 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid
- 70 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 71 2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- 72 2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 73 2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethanon
- 74 N-(2,4-Dichlorphenethyl)-2-(1-(3,4-dichlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)acetamid
- 75 1-(4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butan-1,4-dion
- 76 4-Oxo-4-(1-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid

- 77 4-Oxo-4-(1-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 78 4-(1-tert-Butyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 79 4-Oxo-4-(1-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 80 4-(1-Benzyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethyl)butanamid
- 81 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethyl)butanamid
- 82 4-Oxo-4-(1-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethyl)butanamid
- 83 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)butanamid
- 84 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)butanamid
- 85 N-(4-Fluorbenzyl)-4-(1-methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxobutanamid
- 86 4-(1-Methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 87 N-(2-Oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)-3-(3-(trifluormethyl)phenyl)propanamid
- 88 N-(2-Oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)-4-phenylbutanamid
- 89 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)propanamid
- 90 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)phenyl)propanamid
- 91 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 92 (E)-3-(2-Fuorphenyl)-N-(2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)acrylamid

Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen sowie jeweils die entsprechenden Säuren, Basen, Salze und Solvate eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Arzneimittel
enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte
Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die Reste R¹-
5 R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben, sowie ggf. einen oder mehrere
pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

Diese erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich zur Beeinflussung von KCNQ2/3-
Kanälen und üben eine agonistische oder antagonistische, insbesondere eine
10 agonistische Wirkung aus.

Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von
Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch KCNQ2/3-Kanäle
vermittelt werden.

15 Bevorzugt eignet sich das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von einer
oder mehreren Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schmerz,
vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem
Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz, muskulärem Schmerz
und inflammatorischen Schmerz, Migräne; Epilepsie, Angstzuständen und
20 Harninkontinenz. Besonders bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen
Arzneimittel zur Behandlung von Schmerz, ganz besonders bevorzugt von
chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz, inflammatorischem Schmerz und
muskulärem Schmerz.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt zur
25 Behandlung von Epilepsie.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens
einer erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung sowie
ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung
30 eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest
teilweise durch KCNQ2/3-Kanäle vermittelt werden.

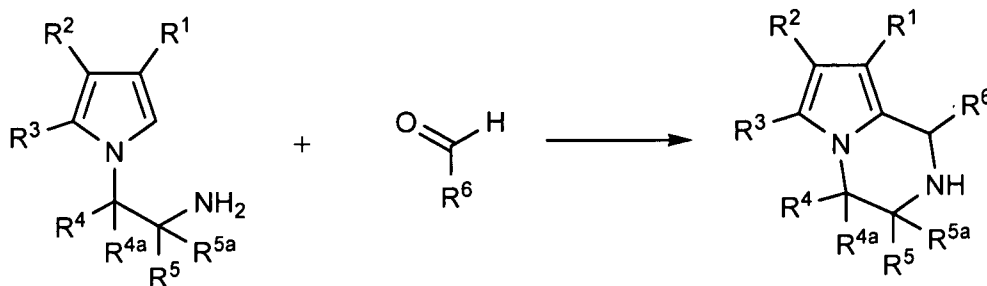
Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten
Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer

pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz,
muskulärem Schmerz und inflammatorischen Schmerz; Migräne; Epilepsie,
5 Angstzuständen und Harninkontinenz.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen
substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer
pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur
10 Behandlung von Schmerz, ganz besonders bevorzugt von chronischem Schmerz,
neuropathischem Schmerz, inflammatorischem Schmerz und muskulärem Schmerz.
Weiterhin besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer
erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung sowie ggf.
eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines
15 Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.

Die Wirksamkeit gegen Schmerz kann beispielsweise in den unten beschriebenen
Bennett- bzw. Chung-Modell gezeigt werden. Die Wirksamkeit gegen Epilepsie kann
beispielsweise im DBA/2 Maus Modell (De Sarro et al., Naunyn-Schmiedeberg's
20 Arch. Pharmacol. 2001, 363, 330-336) nachgewiesen werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur
Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-
Verbindungen. Die in den vorstehend beschriebenen Umsetzungen zum Einsatz
25 kommenden Chemikalien und Reaktionskomponenten sind käuflich erhältlich oder
können jeweils nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt
werden.



Dabei wird eine Lösung des gegebenenfalls substituierten 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamins und des Aldehyds der allgemeinen Formel $R^6C(=O)H$

a) in einer organischen Säure, beispielsweise Essigsäure, 6 – 48 h bei

5 Raumtemperatur gerührt

oder

b) in einem Alkohol, beispielsweise Ethanol oder Methanol unter Zusatz einer organischen Säure, beispielsweise Essigsäure oder Citronensäure bei einer Temperatur von 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 78°C 2 – 48 h gerührt

10 oder

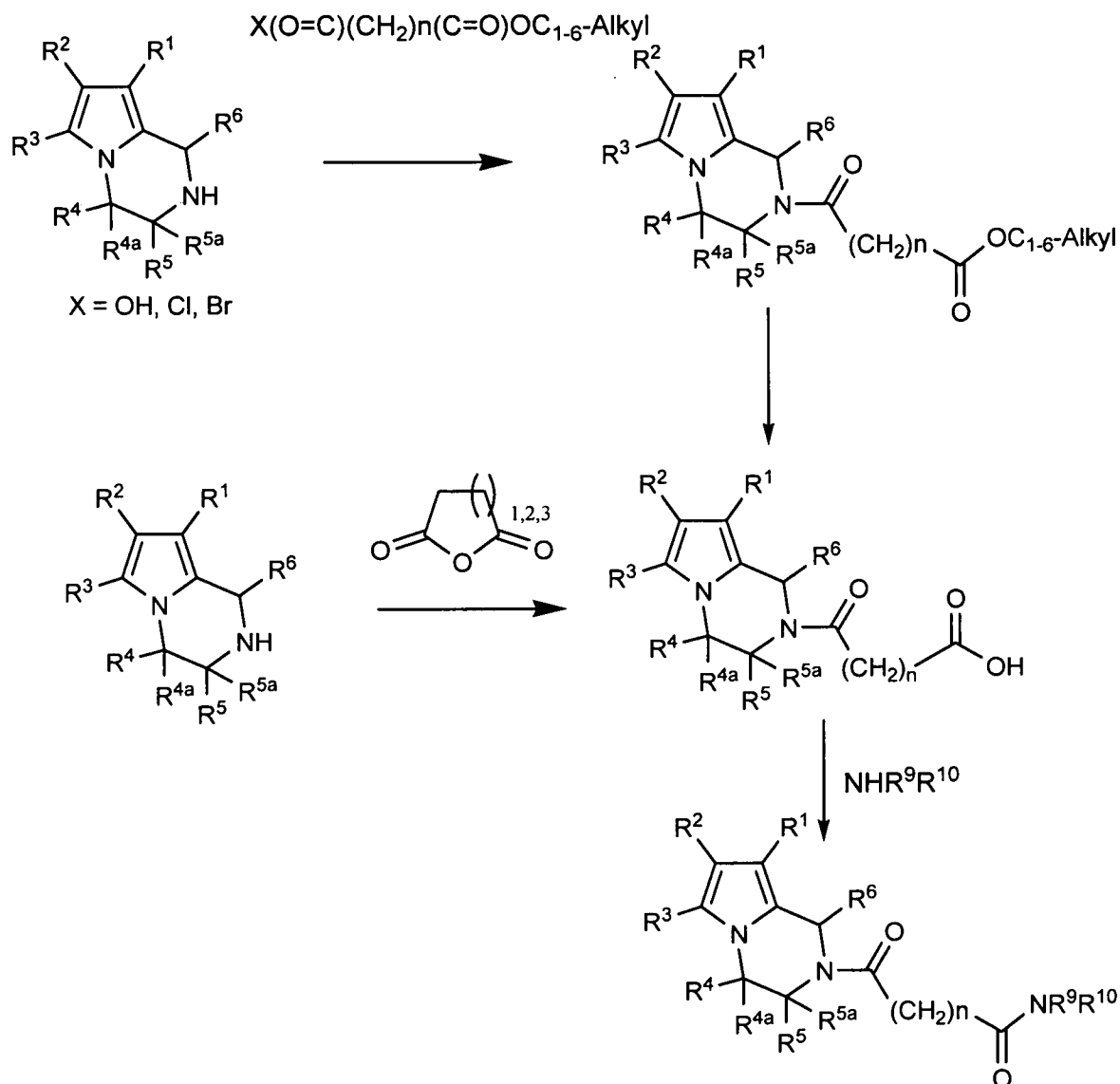
c) in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, Benzol oder DCM, mit Benzotriazol und einer Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider refluxiert werden.

15 Nach Entfernen des Lösungsmittels kann der Rückstand in wässriger basischer Lösung, beispielsweise Natriumcarbonat-Lösung, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Kaliumcarbonat-Lösung, Natriumhydroxid-Lösung oder Kaliumhydroxid-Lösung aufgenommen und mit einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM, Chloroform, Ethylacetat oder Diethylether extrahiert werden. Alternativ kann der

20 Rückstand in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Ethylacetat, DCM, Chloroform oder Diethylether aufgenommen werden. Die organische Phase kann mit wässriger basischer Lösung, beispielsweise Natriumcarbonat-Lösung, Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Kaliumcarbonat-Lösung, Natriumhydroxid-Lösung oder Kaliumhydroxid-Lösung gewaschen werden.

25

Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazine mit $R^7 = C(=O)(CH_2)_n(C=O)R^8$



Das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin wird unter Zusatz einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE oder DCM, mit einer Säure der allgemeinen Formel $HOOC(CH_2)_n(C=O)OC_{1-6}\text{-Alkyl}$, wobei $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ in diesem Fall bevorzugt für Ethyl, Methyl oder tert.-Butyl steht, bei einer Temperatur von 30 – 100°C, vorzugsweise 30-83°C gegebenenfalls unter Verwendung von Basen und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien in Lösungsmitteln, wie beispielsweise Methanol, DMF oder DCM umgesetzt. Als Basen können beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin verwendet werden. Als Kupplungsreagenzien eignen sich beispielsweise EDCI, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat verwendet werden. Die Reaktionszeit kann zwischen 1 h und 3 d variieren.

Säurechloride oder -bromide der allgemeinen Formel $\text{Cl}(\text{O}=\text{C})(\text{CH}_2)_n(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$ bzw. $\text{Br}(\text{O}=\text{C})(\text{CH}_2)_n(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$ können in Lösungsmitteln wie beispielsweise DCM, Benzol, Toluol, THF, DMF, Acetonitril, Pyridin, Dioxan, Wasser oder 1-Methylpyrrolidin-2-on oder Mischungen dieser Lösungsmittel, unter Verwendung von Basen, 5 beispielsweise Pyridin, DIEA, TEA, N-Methylmorpholin oder Natriumhydrogencarbonat gegebenenfalls unter Zugabe eines Kupplungsreagenzes, wie beispielsweise DCC umgesetzt werden.

Die Schutzgruppe C_{1-6} -Alkyl kann mit Hilfe einer Säure, beispielsweise HCl, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, gegebenenfalls in einem geeigneten 10 organische Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Diethylether, THF, DCM oder Toluol, bei einer Temperatur von -10 - 120°C abgespalten werden. Außerdem ist die Verwendung von wässrigen anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat in organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dioxan, DCM, 15 THF, Diethylether oder in diesen Lösungsmittel als Gemische möglich.

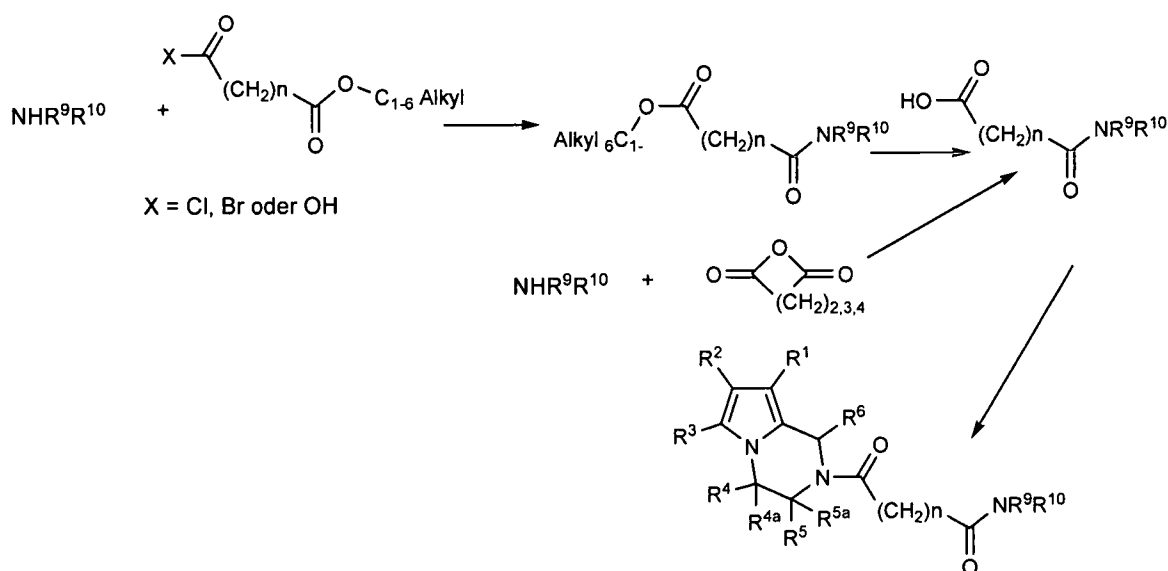
Das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin kann auch durch Umsetzung des entsprechenden Anhydrids in Lösungsmitteln wie beispielsweise DCM, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Aceton, Acetonitril, Dioxan, THF, DMF, Diethylether, Benzol, 20 Toluol, Ethylacetat, Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol oder i-Propanol durch Zugabe von Basen, wie beispielsweise Triethylamin, Diethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, NaH, gegebenenfalls unter Zugabe von 18-Krone-6, NaOH, KOH, Natriumacetat, Kaliumacetat oder Kaliumcarbonat oder durch Zugabe von Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, gegebenenfalls unter Verwendung 25 von Kupplungsreagenzien wie beispielsweise DMAP, DCC oder DIC in das Tetrahydropyrrolopyrazin-Säurederivat überführt werden.

Das hergestellte Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure-Derivat wird unter Zusatz einer Base, beispielsweise Natriummethanolat, N-Methylmorpholin, Diisopropylamin, 30 Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, DCC, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Amin $\text{NHR}^9\text{R}^{10}$ in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DMF, DCM oder THF, bei 0 - 100°C ,

vorzugsweise 20°C bis 69°C zu Verbindungen umgesetzt, bei denen $R^7 = C(=O)(CH_2)_n(C=O)NR^9R^{10}$ bedeutet.

Zur Herstellung von Verbindungen, bei denen $R^7 = C(=O)(CH_2)_n(C=O)NH_2$ bedeutet, wird die entsprechende Reaktion mit NH_3 in Dioxan durchgeführt.

5



10

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin mit einem Baustein der allgemeinen Formel $HOOC(CH_2)_n(C=O)NR^9R^{10}$ umzusetzen. Den genannten Baustein erhält man durch Umsetzung des entsprechenden Amins der Formel NHR^9R^{10} mit einem Monoalkyldicarbonsäureester oder einem Dicarbonsäurealkylesterchlorid oder -bromid oder durch Umsetzung mit dem entsprechenden Carbonsäureanhydrid.

15

Die Umsetzung des Monoalkyldicarbonsäureesters mit dem entsprechenden Amin erfolgt unter Verwendung von Basen und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien in Lösungsmitteln, wie beispielsweise Methanol, DMF oder DCM umgesetzt. Als Basen können beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin verwendet werden. Als Kupplungsreagenzien eignen sich beispielsweise EDCI, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorphenyldiphenylphosphinat. Die Reaktionszeit kann zwischen 1 h und 3 d variieren.

20

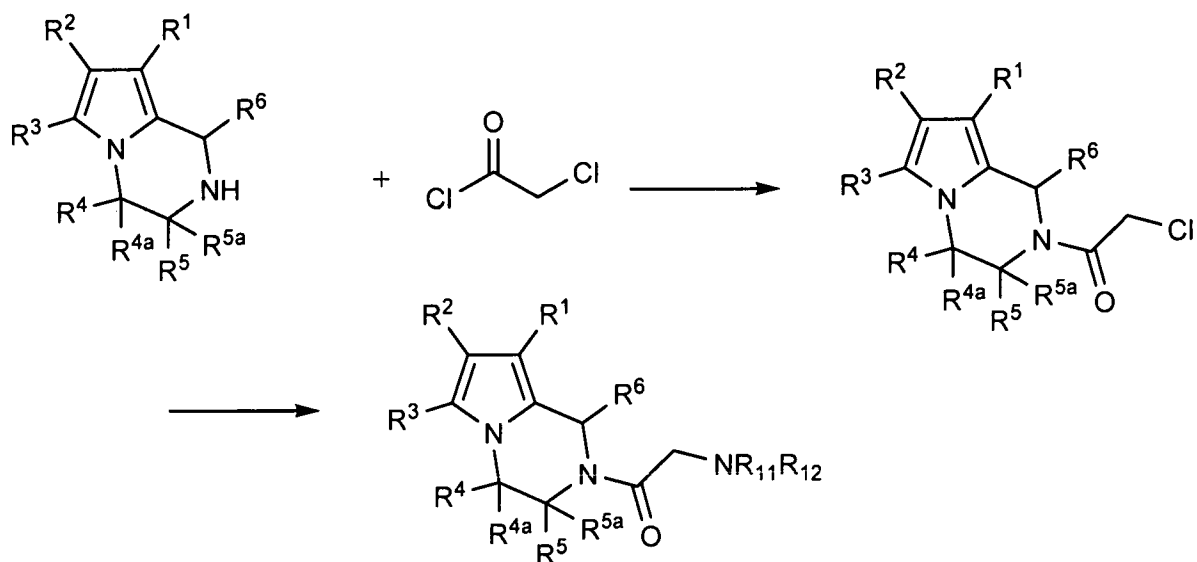
Die Dicarbonsäurealkylesterchloride oder -bromide reagieren in Lösungsmitteln wie beispielsweise DCM, Benzol, Toluol, THF, DMF, Acetonitril, Pyridin, Dioxan, Wasser oder 1-Methyl-pyrrolidin-2-on oder Mischungen dieser Lösungsmittel, unter

Verwendung von Basen, beispielsweise Pyridin, DIEA, TEA, N-Methylmorpholin oder Natriumhydrogencarbonat gegebenenfalls unter Zugabe eines Kupplungsreagenzes, wie beispielsweise DCC.

Die entsprechenden Carbonsäureanhydride werden in Lösungsmitteln wie
5 beispielsweise DCM, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Aceton, Acetonitril, Dioxan, THF, DMF, Diethylether, Benzol, Toluol, Ethylacetat, Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol oder i-Propanol durch Zugabe von Basen, wie beispielsweise Triethylamin, Diethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, NaH, gegebenenfalls unter Zugabe von
10 18-Krone-6, NaOH, KOH, Natriumacetat, Kaliumacetat oder Kaliumcarbonat oder durch Zugabe von Säuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Kupplungsreagenzien wie beispielsweise DMAP, DCC oder DIC in die entsprechenden Bausteine überführt.

Die abschließende Kupplung des Säurebausteins und des Tetrahydropyrrolopyrazins wird unter Zusatz einer Base, beispielsweise Natriummethanolat, N-Methylmorpholin,
15 Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und gegebenenfalls eines Kupplungsreagenzes, EDCI, CDI, DCC, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DMF, DCM oder THF, bei 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C zu den Verbindungen
20 umgesetzt.

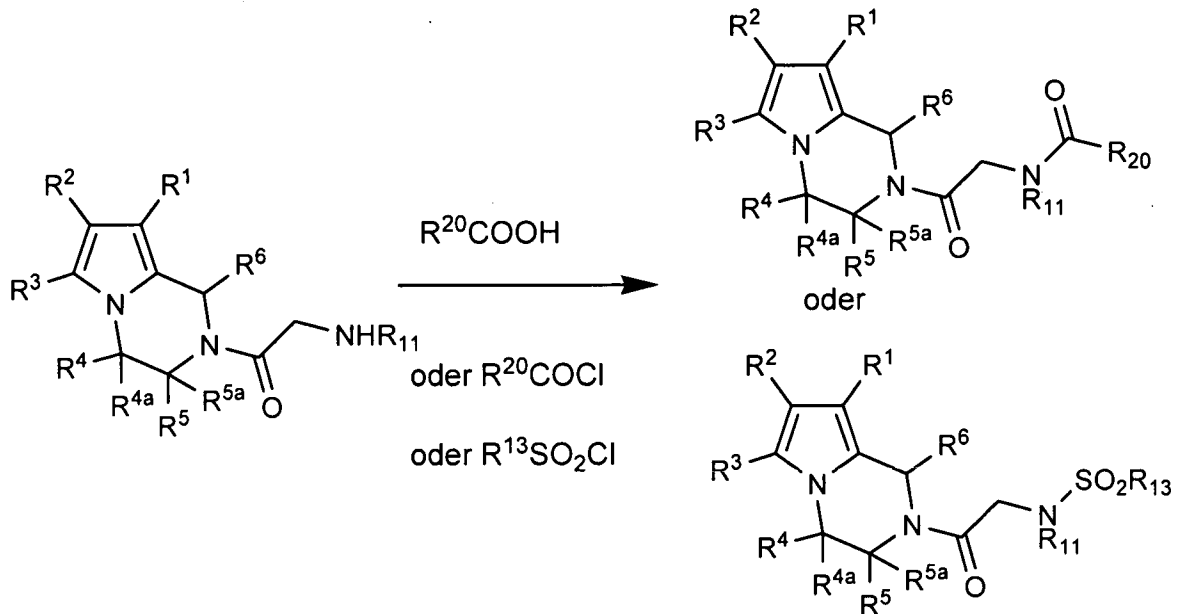
Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen R^7 $(C=O)(CH_2)_mNR^{11}R^{12}$ bedeutet



Das Tetrahydropyrrolopyrazin wird unter Zusatz einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, mit Chloroessigsäurechlorid bei einer Temperatur von 40-100°C, vorzugsweise 40-83°C, umgesetzt. Das entstandene Produkt wird mit einem primären oder sekundären Amin in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ethanol, n-Butanol, Toluol oder Chloroform, ggf. unter Zusatz eines basischen Salzes, vorzugsweise Na_2CO_3 oder K_2CO_3 , ggf. unter Zusatz eines Alkalihalogenids, vorzugsweise Kaliumjodid oder Natriumjodid, ggf. unter Zusatz einer Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Diisopropylethylamin und 4-Dimethylamino-pyridin, besonders bevorzugt Triethylamin, bei Temperaturen von 0-160°C, vorzugsweise 20-120°C umgesetzt.

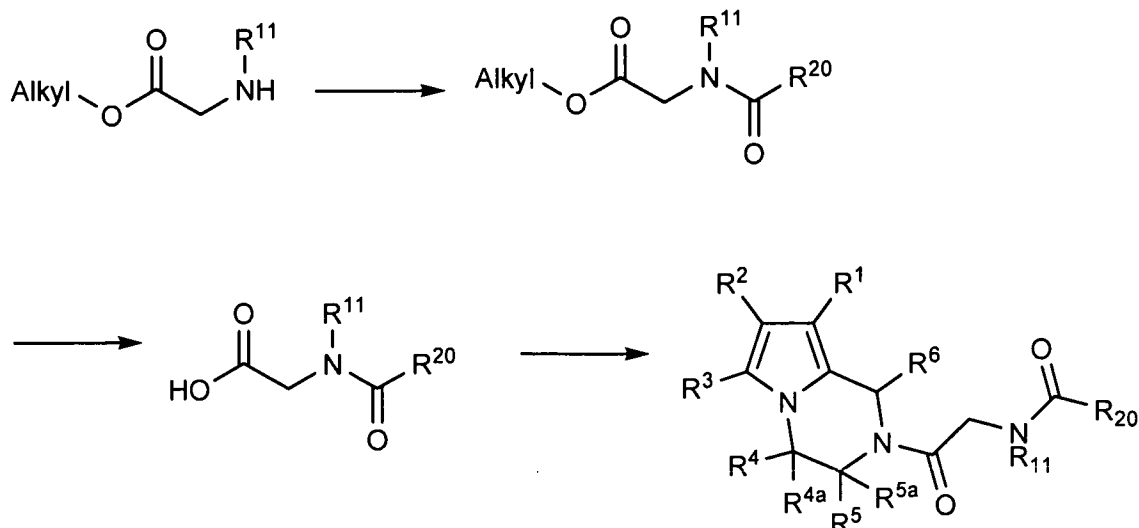
15

Acylierung der monoalkylierten Amine



Bei Raumtemperatur wird die Säure der allgemeinen Formel $R^{20}COOH$ unter Zusatz einer einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Tetrahydropyrrolopyrazin in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C umgesetzt.

Alternativ wird ein Tetrahydropyrrolopyrazin unter Zusatz einer Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Diisopropylamin, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE oder DCM, mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel $R^{20}(CO)Cl$ oder $R^{13}SO_2Cl$ bei einer Temperatur von 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 80°C umgesetzt.



Die Produkte, in denen $R^{12} = C(O)R^{20}$ bedeutet, können ebenfalls durch Umsetzung des Tetrahydropyrrolopyrazins mit einem Glycin-Derivat erhalten werden. Das Glycin-Derivat erhält man durch Umsetzung des Glycin-alkylesters mit der
 5 entsprechenden Säure der allgemeinen Formel $R^{20}(CO)OH$ unter Verwendung von Basen und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien in Lösungsmitteln, wie beispielsweise Methanol, DMF oder DCM umgesetzt. Als Basen können beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin verwendet werden. Als Kupplungsreagenzien eignen sich beispielsweise EDCl, HOBt, DCC,
 10 CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat. Die Reaktionszeit kann zwischen 1 h und 3 d variieren.

Der Glycin-alkylester kann auch mit dem entsprechenden Säurechlorid oder -bromid der allgemeinen Formel $R^{20}(CO)Cl$ bzw. $R^{20}(CO)Br$ umgesetzt werden. Die Carbonsäurechloride oder -bromide reagieren in Lösungsmitteln wie beispielsweise
 15 DCM, Benzol, Toluol, THF, DMF, Acetonitril, Pyridin, Dioxan, Wasser oder 1-Methylpyrrolidin-2-on oder Mischungen dieser Lösungsmittel, unter Verwendung von Basen, beispielsweise Pyridin, DIEA, TEA, N-Methylmorpholin oder Natriumhydrogencarbonat gegebenenfalls unter Zugabe eines Kupplungsreagenzes, wie beispielsweise DCC.

Der Alkylester wird mit Hilfe einer Säure, beispielsweise HCl, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, gegebenenfalls in einem geeigneten organische Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Diethylether, THF, DCM oder Toluol, bei einer Temperatur von $-10-120^{\circ}C$ abgespalten. Außerdem ist die Verwendung von wässrigen anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid,
 25 Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat in organischen

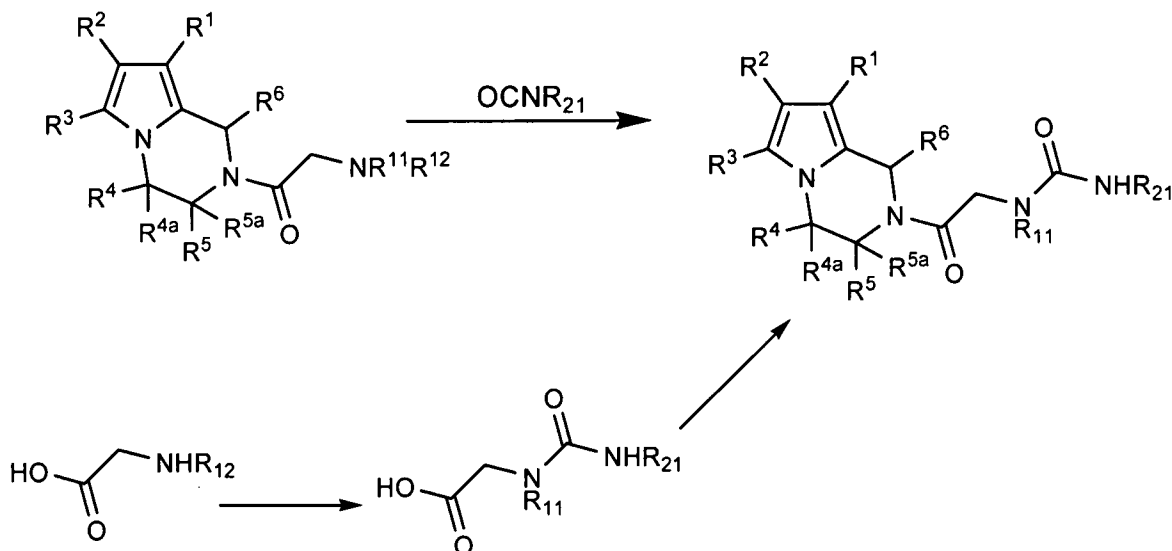
Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dioxan, DCM, THF, Diethylether oder in diesen Lösungsmittel als Gemische möglich.

Die Kupplung des Glycin-Derivats an das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin erfolgt unter Verwendung von Basen und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien in

- 5 Lösungsmitteln, wie beispielsweise Methanol, DMF oder DCM umgesetzt. Als Basen können beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin verwendet werden. Als Kupplungsreagenzien eignen sich beispielsweise EDCI, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat. Die Reaktionszeit kann zwischen 1 h und 3 d variieren.

10

Harnstoffe der monoalkylierten Amine



- 15 Das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin (R¹¹= H) wird in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE, DCM, Chloroform, Benzol, Toluol, Ethanol, Aceton, Diethylether, Petrolether, Dioxan oder THF mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel OCNR²¹ bei einer Temperatur von 20°C bis 110°C zu Verbindungen umgesetzt, bei denen R⁷ C(=O)CH₂NR¹¹(C=O)NHR²¹ bedeutet.
- 20 Die gleichen Produkte erhält man durch Umsetzung des entsprechenden Tetrahydropyrrolopyrazins mit einem funktionalisierten Glycin-Baustein. Der Glycin-Baustein wird durch Umsetzung von Glycin bzw. N-Alkylglycin mit Isocyanaten der allgemeinen Formel OCNR²¹ in Lösungsmitteln wie Dioxan, Wasser, Aceton, Diethylether oder Acetonitril, oder Gemischen dieser Lösungsmittel unter

Zugabe einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, NaOH, KOH oder K_2CO_3 erhalten.

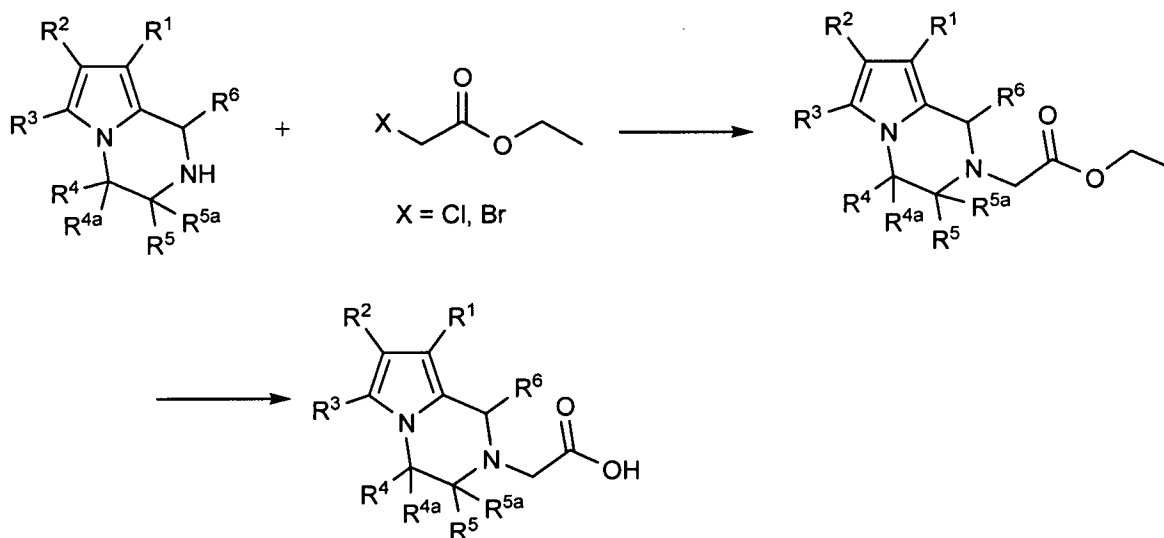
Die Kupplung der beiden Bausteine wird unter Zusatz einer Base, beispielsweise Natriummethanolat, N-Methylmorpholin, Diisopropylamin, Triethylamin oder

5 Diisopropylethylamin, und gegebenenfalls eines Kupplungsreagenzes, wie beispielsweise EDCI, CDI, DCC, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat sowie gegebenenfalls

Hydroxybenzotriazolhydrat in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DMF, DCM oder THF, bei 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C durchgeführt.

10

Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen R^7 $CH_2C(=O)R^8$ bedeutet



15

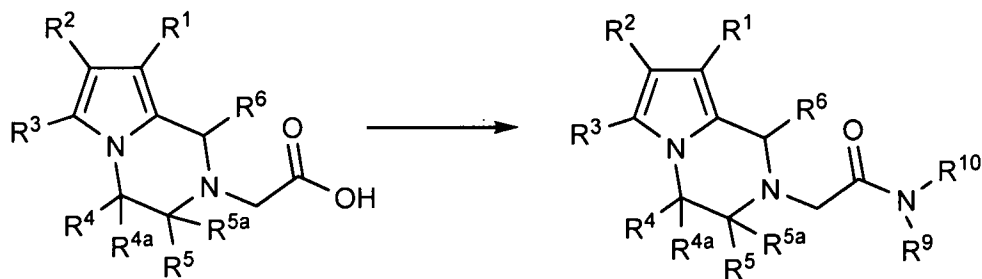
Das Tetrahydropyrrolopyrazin wird in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Benzol, Toluol, Ethanol, DMF, THF oder Dioxan unter Zugabe einer Base beispielsweise Kaliumcarbonat, NaOH, KOH, Natriumamid, Natriummethanolat, Kalium-tert. Butylat, Natriumamid, Natriumhydrid, Triethylamin

20

oder Diisopropylethylamin mit Bromessigsäureethylester bei 20°C bis 160°C umgesetzt. Der Ester kann mit Hilfe einer Säure, beispielsweise HCl, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, gegebenenfalls in einem geeigneten organische Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Diethylether, THF, DCM oder Toluol, bei einer Temperatur von -10-120°C abgespalten werden.

Außerdem ist die Verwendung von wässrigen anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat in organischen Lösungsmittel wie Methanol, Dioxan, DCM, THF, Diethylether oder in diesen Lösungsmittel als Gemische möglich.

Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen $R^7 = CH_2(C=O)NR^9R^{10}$ bedeutet



Das Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure-Derivat kann unter Zusatz einer einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Amin NHR^9R^{10} in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C zu Verbindungen umgesetzt werden, bei denen $R^7 = CH_2(C=O)NR^9R^{10}$ bedeutet.

Zur Herstellung von Verbindungen, bei denen $R^7 = CH_2(C=O)NH_2$ bedeutet, wird die entsprechende Reaktion mit NH_3 in Dioxan durchgeführt.

Die vorstehend beschriebenen Umsetzungen können ferner jeweils unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen, beispielsweise in Hinblick auf Druck, Temperatur, Schutzgasatmosphäre oder Reihenfolge der Zugabe der Komponenten durchgeführt werden. Ggf. kann die unter den jeweiligen Bedingungen optimale Verfahrensführung vom Fachmann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Sämtliche der vorstehend beschriebenen Verfahrensschritte sowie jeweils auch die Reinigung und/oder Isolierung von Zwischen- oder Endprodukten können teilweise oder vollständig unter einer Inertgasatmosphäre, vorzugsweise unter Stickstoffatmosphäre oder Argonatmosphäre, durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen können sowohl in Form ihrer freien Basen, ihrer freien Säuren wie auch jeweils in Form entsprechender Salze, insbesondere physiologisch verträglicher Salze, isoliert werden.

Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen können beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in die entsprechenden Salze, vorzugsweise physiologisch verträglichen Salze, überführt werden.

Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen können ebenfalls mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Entsprechend können die freien Säuren der erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen durch Umsetzung mit einer geeigneten Base in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden. Beispielhaft seien die Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder Ammoniumsalze $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, worin $x = 0, 1, 2, 3$ oder 4 ist und R für einen linearen oder verzweigten C_{1-4} -Alkyl-Rest steht, genannt.

Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen können ggf., ebenso wie die entsprechenden Säuren, die entsprechenden Basen oder Salze dieser Verbindungen, nach üblichem, dem Fachmann bekannten Methoden auch in Form ihrer Solvate, vorzugsweise in Form ihrer Hydrate, erhalten werden.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen nach ihrer Herstellung in Form einer Mischung ihrer Stereoisomeren, vorzugsweise in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler stationärer Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiform, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit suspendiert, vorliegen und als solche auch verabreicht werden. Neben wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt werden können aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.

10

Die in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel zum Einsatz kommenden substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen können in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, als geeignete perkutane Applikationszubereitungen vorliegen.

15

Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die jeweilige erfindungsgemäße substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung auch verzögert freisetzen.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, aus dem Stande der Technik bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in „Remingtons Pharmaceutical Sciences“, Herausgeber A.R. Gennaro, 17. Auflage, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93 beschrieben sind. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

25

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindung kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 75 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer solchen erfindungsgemäßen Verbindung appliziert.

30

Im Folgenden wird die Erfindung mit Hilfe einiger Beispiele erläutert. Diese

Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

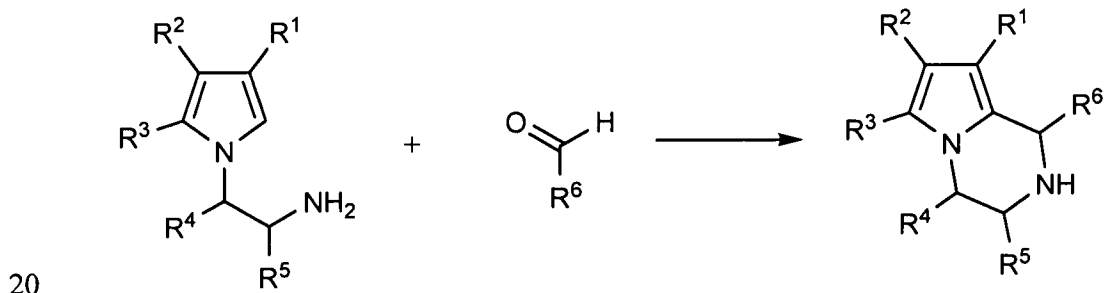
5 Beispiele

In den Beispielen bedeuten die Reste R^{4a}, R^{5a} und R^{6a} jeweils H.

Synthese von 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamin

10 Zu einer Lösung von Pyrrol (0,06 mol) in Acetonitril (33 ml) wurden NaOH (9,4g; 0,23 mol) und Tetrabutylammonium Hydrogensulfat (0,8 g; 2,36 mmol) gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 2-Chlorethylamin Hydrochlorid (8,2g; 0,07 mol) wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem
15 Abkühlen wurde der unlösliche anorganische Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Man erhielt das Rohprodukt, das ohne weitere Aufreinigung für weitere Reaktionen verwendet wurde.

Synthese der 1-Aryl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine



Methode A

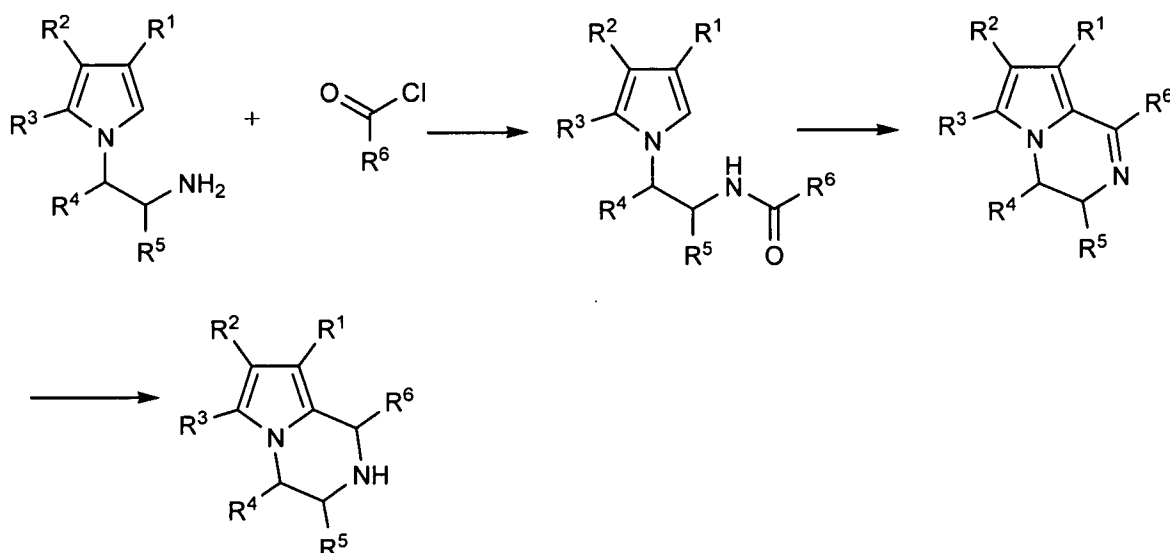
25 Eine Lösung des 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamins (0,1 mol) und des entsprechenden Aldehyds (0,1 mol) in Essigsäure (250 ml) wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach abgeschlossener Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in wässriger Natriumcarbonat-Lösung (10%) aufgenommen und mit DCM extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an neutralem Al_2O_3 oder durch waschen mit 2-Propanol oder durch kristallisieren mit 2-Propanol / n-Hexan.

Methode B

- 5 Eine Lösung des 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamins (0,05 mol) und des entsprechenden Aldehyds (0,05 mol) in Ethanol (25 ml) wurden mit Essigsäure (0,3 ml) versetzt und 10 Min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde noch 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an neutralem Al_2O_3



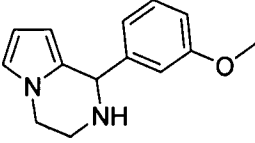
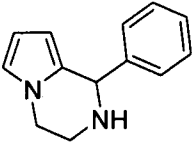
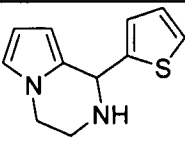
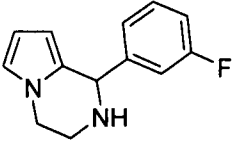
15 Methode C

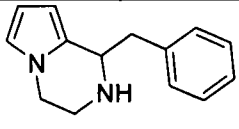
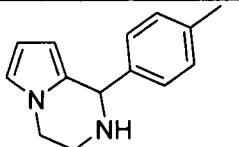
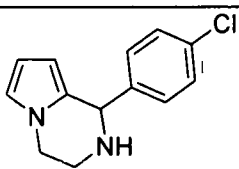
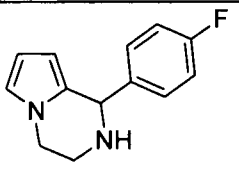
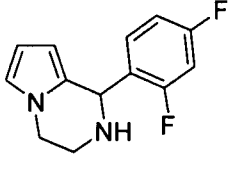
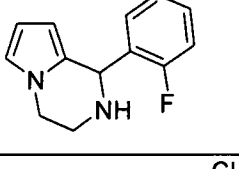
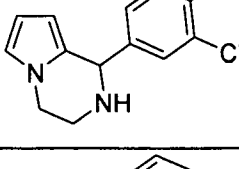
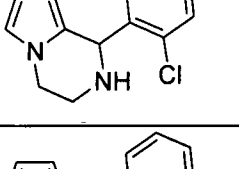
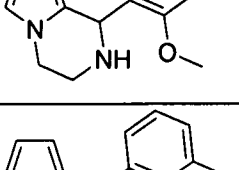
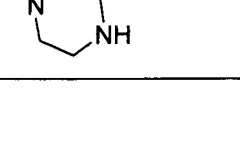
- Eine Lösung des 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamins (8,5g, 77,2 mmol) in DCM (250 ml) wurde zunächst mit Triethylamin (19,5 ml, 140 mmol) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde das entsprechende Säurechlorid (84,9 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in DCM (150 ml) aufgenommen, mit wässriger NaOH -Lösung (1 M, 150 ml) gewaschen und zur Trockne eingengt. Das erhaltene Amid wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel DCM / MeOH , 95:5) aufgereinigt.

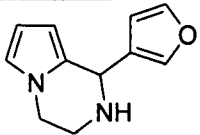
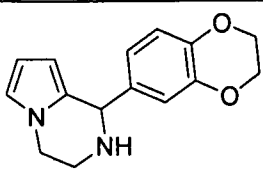
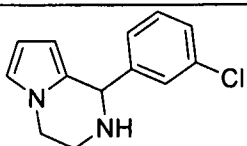
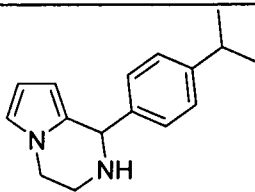
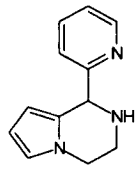
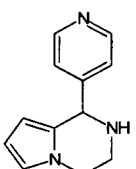
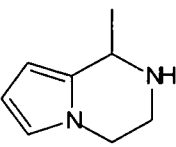
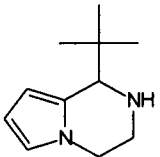
Zu POCl_3 (50 ml) wurde das entsprechende Amid (50,7 mmol) bei Raumtemperatur zugegeben und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde zur Trockne eingeeengt, der erhaltene Rückstand in DCM (300 ml) aufgenommen und mit wässriger NH_4OH -Lösung (10%, 300 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend zur Trockne eingeeengt. Die Aufreinigung des gebildeten Imins erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: DCM/7 M NH_3 in MeOH, 95 : 5).

Zu einer Lösung des Imins (22,6 mmol) in MeOH / Wasser (10 : 1, 150 ml) wurde langsam NaBH_4 (2,57g, 67,8 mmol) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktion noch unvollständig war (DC-Kontrolle) wurde weiteres NaBH_4 (0,86g, 22,6 mmol) zugegeben und erneut über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde anschließend eingeeengt und der Rückstand in NH_4OH (10%, 450 ml) aufgenommen und mit DCM (450 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: DCM/7 M NH_3 in MeOH, 98 : 2).

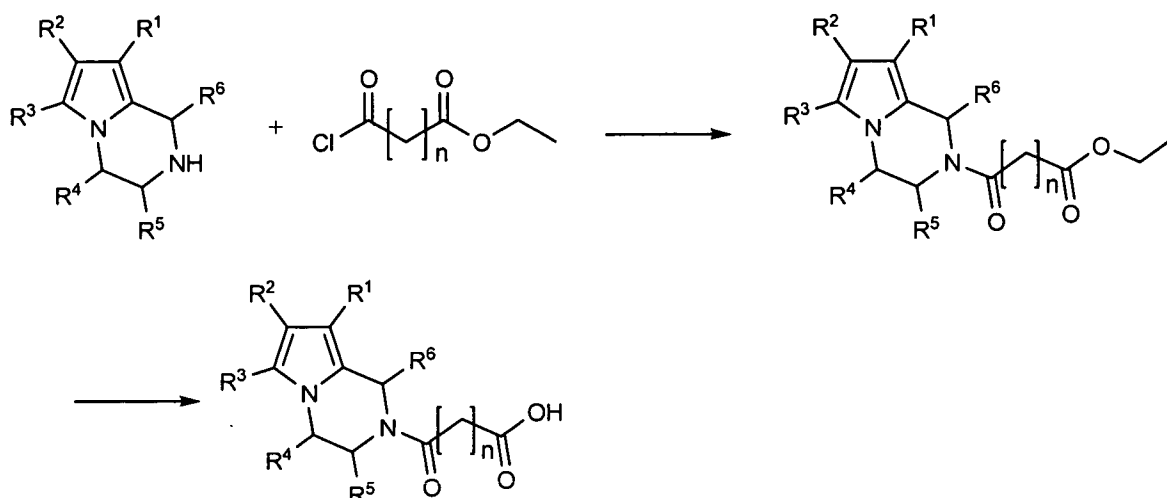
Zur Synthese der Beispiolverbindungen wurden die folgenden Tetrahydropyrrolopyrazine verwendet:

Nr.	Name	Struktur	Methode
A1	1-(3-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B
A2	1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A3	1-(Thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B
A4	1-(3-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B

A5	1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B
A6	1-p-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A7	1-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A8	1-(4-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A9	1-(2,4-Difluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A10	1-(2-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A11	1-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A12	1-(2-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A13	1-(2-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A14	1-m-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A

A15	1-(Furan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A16	1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A17	1-(3-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A18	1-(4-Isopropylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		A
A19	1-(Pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B
A20	1-(Pyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		C
A21	1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B
A22	1-tert-Butyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin		B

N-Acylierung mit Malonsäuremonoethylesterchlorid oder Bernsteinsäuremonoethylesterchlorid



In einen Rundkolben, versehen mit CaCl_2 -Trockenrohr, wurde das entsprechende 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (12,0 mmol) gegeben und in DCE (40 ml) gelöst. Zu dieser sehr gut gerührten Lösung wurde TEA (1,2 – 2 mol-Äq., bezogen auf das Säurechlorid) gegeben und anschließend 1,2 – 2 mol-Äq. (bezogen auf das 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin) des entsprechenden Säurechlorids zugegeben, der Rundkolben mit Stickstoff gespült und der Reaktionsansatz für 2-4 h leicht erhitzt (ca. 40 °C, DC-Kontrolle).

Nach abgeschlossener Reaktion wurde die Lösung mit DCE verdünnt (ca. 25 ml) und zweimal mit Wasser extrahiert (2 x 10 ml). Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCE extrahiert (2 x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 80 – 90 %

Das Rohprodukt der Acylierung mit Malonsäuremonoethylesterchlorid bzw.

Bernsteinsäuremonoethylesterchlorid (ca 10 mmol) wurde in einer Mischung aus

Ethanol / Wasser und NaOH (12 ml / 3 ml / 1.2 mol-Äq. festes NaOH, bezogen auf

den Ester) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt bis die Reaktion abgeschlossen war (DC-Kontrolle). Das Ethanol wurde im Vakuum entfernt

und das entstandene Öl in Wasser (ca. 20 ml) gelöst und entweder mit Ethylacetat oder Diethylether gewaschen. Die basische wässrige Phase wurde am

Rotationsverdampfer von Resten des organischen Lösungsmittels befreit und nach

kühlen im Eisbad auf unter 10°C mit 3%iger wässriger HCl angesäuert (ca. pH 4-6, je

nach berechnetem logD-Wert) und mit DCM (2 x 25 ml) extrahiert. Nach trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

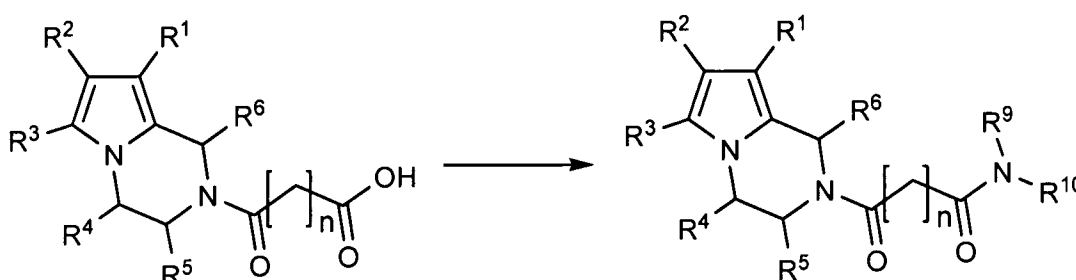
Die Aufreinigung erfolgte entweder säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Chloroform) oder durch lösen in Chloroform, oder das Rohprodukt wurde in

5 Chloroform gelöst, mit Kieselgel versetzt, und anschließend filtriert. Der Rückstand wurde anschließend aus 2-Propanol / n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 35 % - quantitativ

Amidierung der Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivate

10



Automatisierte Synthese

15 In einem Reaktor (6 x 8Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des entsprechenden Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat (250 µmol, 0,1 – 0,2 M in DCE, 1,25 – 2,5 ml) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt. Die Lösung wurde hergestellt, indem das entsprechende, in einem Vakuum-

20 Trockenschrank getrocknete Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat mit 1,05 mol-Äq. 1,1'-Carbonyl-diimidazol in DCE gemischt und anschließend wasserfrei bei Raumtemperatur 1,5 h stehengelassen wurde. Anschließend wurde die Lösung soweit verdünnt, dass eine 0,1 – 0,2 molare Lösung vorlag.

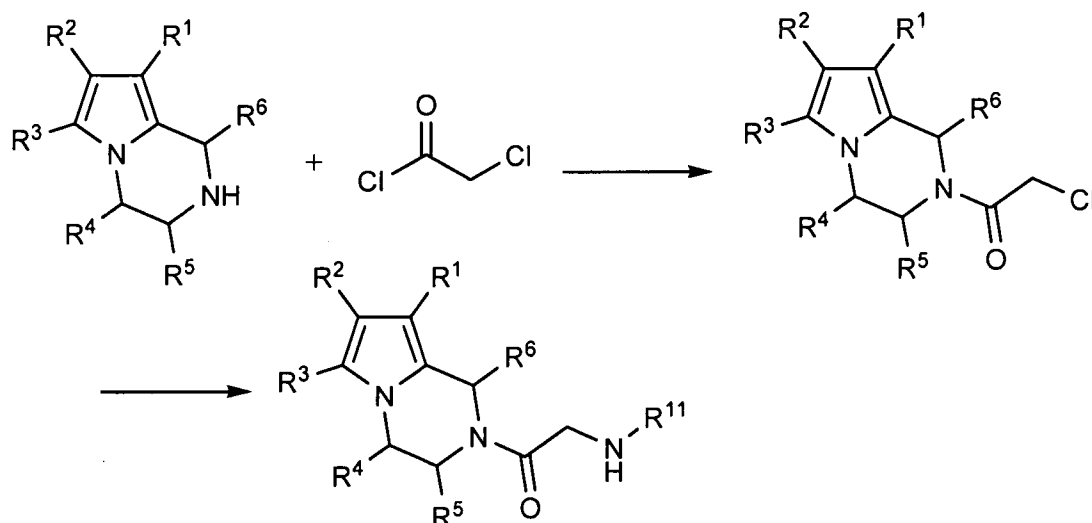
25 Diese Lösung wurde mit dem entsprechenden Amin (275 µmol, 0,5 M, 0,55 ml) versetzt und das Reaktionsgefäß verschlossen. Die Reaktion wurde in der Regel bei Raumtemperatur durchgeführt, nur aromatische Amine mussten auf 60 °C erhitzt werden.

Zur Aufarbeitung wurde zunächst K₂CO₃-Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen. Wurden bei der anschließenden DC-

Kontrolle noch Spuren an Amin festgestellt, wurde zunächst mit HCl-Lösung (3 % in Wasser, 1 ml) anschließend mit K_2CO_3 -Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und daran anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen.

Die organische Phase wurde mit Ethanol verdünnt (0,5 ml) und in tarierte Gläschen
5 überführt. Das Lösungsmittel wurde anschließend bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum abgezogen.

Synthese von monoalkylierten Aminen



10

In einen Rundkolben, versehen mit $CaCl_2$ -Trockenrohr, wurde das entsprechende 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (72 mmol) gegeben und in DCE (200 ml) gelöst. Zu dieser sehr gut gerührten Lösung wurde TEA (2 mol-Äq., bezogen auf das Säurechlorid) gegeben und anschließend 1,2 mol-Äq. (bezogen auf das 1-Aryl-
15 tetrahydropyrrolopyrazin) Chloressigsäurechlorid zugegeben, der Rundkolben mit Stickstoff gespült und der Reaktionsansatz für 2-3 h leicht erhitzt (ca. 40 °C, DC-Kontrolle).

15

20

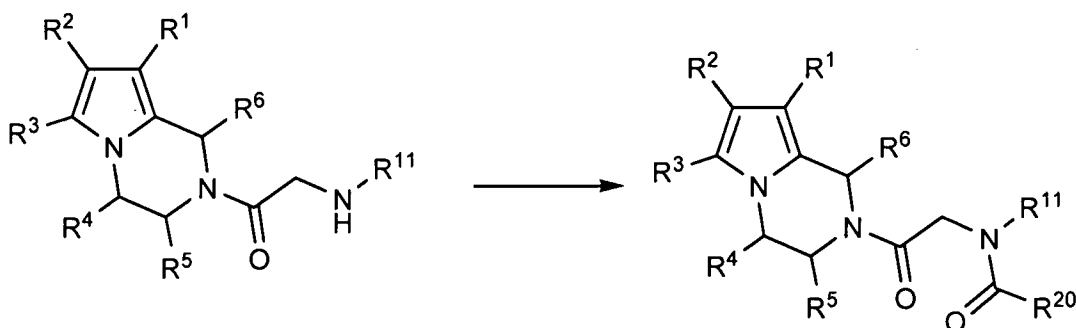
Nach abgeschlossener Reaktion wurde die Lösung mit DCE verdünnt (ca. 120 ml) und zweimal mit Wasser extrahiert (2 x 10 ml). Die wässrige Phase wurde noch
20 zweimal mit DCE extrahiert (2 x 50 ml) und die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

25

In einen 100 ml-Rundkolben, versehen mit $CaCl_2$ -Trockenrohr, wurde das
25 entsprechende 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (8 - 12 mmol) und das entsprechende

primäre Amin (20 – 30 ml, ca. 25 – 40 mol-Äq.) zusammengegeben. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt. Der Überschuss an Amin wurde im Vakuum abgezogen, das zurückbleibende Öl in Diethylether (50 ml) aufgenommen und zweimal mit Essigsäure (3 % in Wasser, jeweils 50 ml) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden im Eisbad abgekühlt und mit Na₂CO₃-Lösung (10 % in Wasser) auf ca. pH 8-9 eingestellt. Anschließend wurde viermal mit je 50 ml DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. In der Regel konnte das Produkt ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden. In einigen Fällen wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CHCl₃)
Ausbeute: 50 – 75 %

Acylierung der monoalkylierten Amine



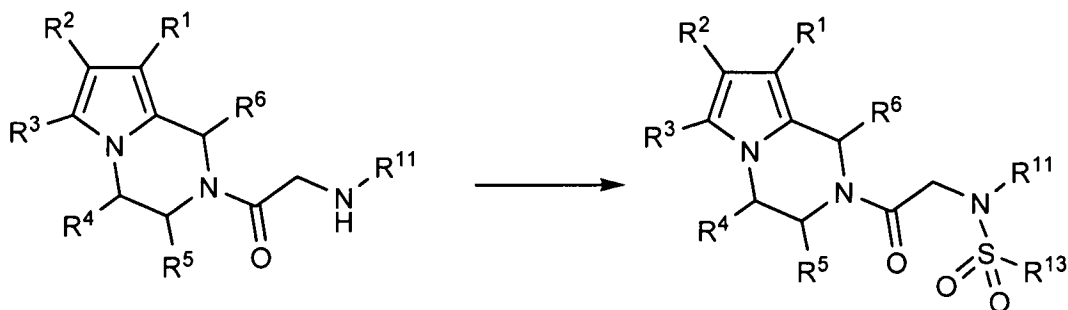
Automatisierte Synthese

In einem Reaktor (6 x 8Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des entsprechenden monoalkylierten Amins (250 µmol, 0,1 – 0,2 M in DCE, 1,25 – 2,5 ml) wurde in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt und anschließend zuerst mit einer Lösung TEA (500 µmol, 1 M in DCE, 0,5 ml) und anschließend mit einer Lösung des entsprechenden Carbonsäurechlorids (275 µmol, 0,5 M in DCE, 0,55 ml) versetzt, verschlossen und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle).

25 Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Aufreinigung wurde zunächst K₂CO₃-Lösung (5 % in Wasser, 1 ml) zupipettiert, um Reste der Carbonsäuren zu entfernen. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser (1 ml) gewaschen. Wurden nach DC-Kontrolle noch Spuren der

Carbonsäure detektiert, wurde Tris-(aminoethyl)-amin-Scavenger Harz verwendet. Zur Abtrennung eventuell vorhandener Spuren des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins wurde die organische Phase mit HCl-Lösung (3 % in Wasser, 1 ml) und anschließend mit K₂CO₃-Lösung (5 % in Wasser, 1 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Ethanol verdünnt (0,5 ml) und in tarierte Gläschen überführt. Das Lösungsmittel wurde anschließend bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum abgezogen.

Sulfonylierung der monoalkylierten Amine



10

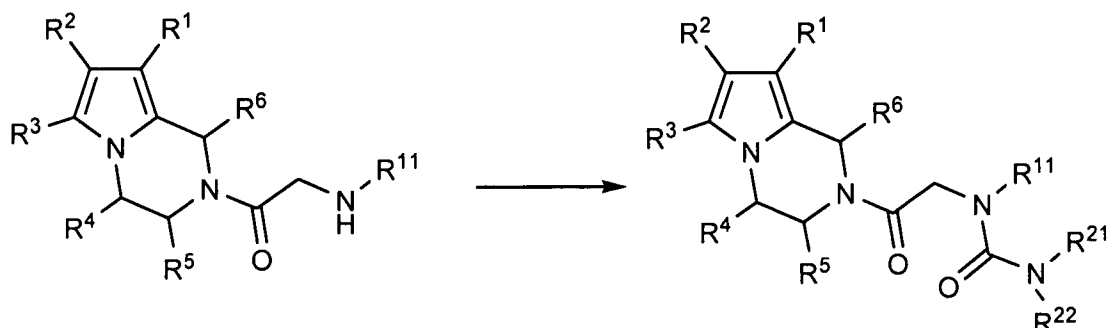
Automatisierte Synthese

In einem Reaktor (6 x 8Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des entsprechenden monoalkylierten Amins (250 μmol, 0,1 – 0,2 M in DCE, 1,25 – 2,5 ml) wurde in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt und anschließend zuerst mit einer Lösung TEA (500 μmol, 1 M in DCE, 0,5 ml) und anschließend mit einer Lösung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids (275 μmol, 0,5 M in DCE, 0,55 ml) versetzt, verschlossen und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle).

Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Aufreinigung wurde zunächst K₂CO₃-Lösung (5 % in Wasser, 1 ml) zupipettiert, um Reste der Sulfonsäuren zu entfernen. Anschließend wurde die organische Phase mit Wasser (1 ml) gewaschen. Wurden nach DC-Kontrolle noch Spuren der Sulfonsäure detektiert, wurde Tris-(aminoethyl)-amin-Scavenger Harz verwendet. Zur Abtrennung eventuell vorhandener Spuren des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins wurde die organische Phase mit HCl-Lösung (3 % in Wasser, 1 ml) und anschließend mit K₂CO₃-Lösung (5 % in Wasser, 1 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Ethanol verdünnt (0,5 ml) und in tarierte Gläschen überführt. Das Lösungsmittel wurde anschließend bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum abgezogen.

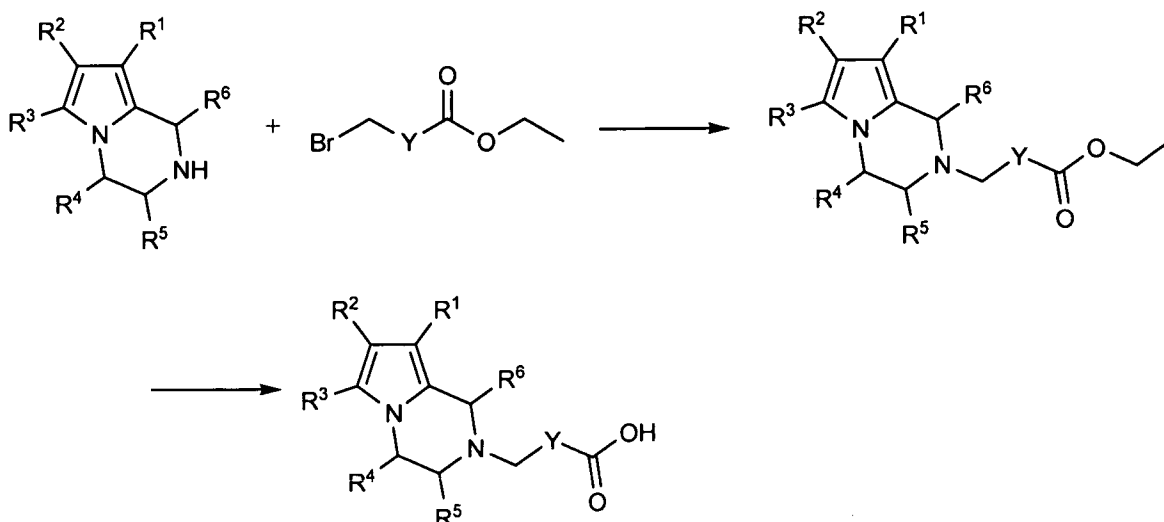
25

Harnstoffe der monoalkylierten Amine



- 5 In einem Reaktor (6 x 8Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des entsprechenden monoalkylierten Amins (250 µmol, 0,1 – 0,2 M in DCE, 1,25 – 2,5 ml) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt und anschließend mit einer Lösung des entsprechenden Isocyanats (250 µmol, 0,5 M, 0,5 ml) versetzt,
- 10 verschlossen und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle), gegebenenfalls wurde weitere Isocyanat-Lösung zugegeben.
- Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Abtrennung eventuell vorhandener Spuren des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins wurde die organische Phase mit HCl-Lösung (3 % in Wasser, 1 ml) und anschließend
- 15 erst mit K₂CO₃-Lösung (5 % in Wasser, 1 ml) und dann mit Wasser (1 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Ethanol verdünnt (0,5 ml) und in tarierte Gläschen überführt. Das Lösungsmittel wurde anschließend bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum abgezogen.

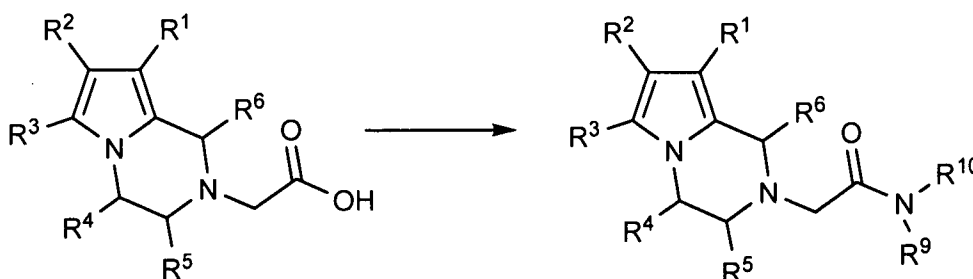
20 N-Alkylierung am 1-Aryltetrahydropyrrolopyrazin-Gerüst



Eine Mischung des Pyrrolopyrazins (10 mmol), Acetonitril (10 ml), feinpulvriges
 K₂CO₃ und des Halogenalkans wurde unter rühren und Stickstoffatmosphäre bis zur
 5 vollständigen Reaktion des Pyrrolopyrazins unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle, ca.
 1 – 2 h). Anschließend wurde das Lösungsmittel vollständig am Rotationsverdampfer
 entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen (ca. 10 ml) und mit
 Wasser gewaschen (ca. 5 ml). Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet
 und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für
 10 weitere Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 80 – 90 %

Amidierung der N-alkylierten 1-Aryltetrahydropyrrolopyrazine



15

Automatisierte Synthese

In einem Reaktor (6 x 8Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde
 mit Hilfe eines Cavo RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des
 entsprechenden Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat (250 µmol, 0,1 – 0,2 M in
 20 DCE, 1,25 – 2,5 ml) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt. Die

Lösung wurde hergestellt, indem das entsprechende, in einem Vakuum-Trockenschrank getrocknete Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat mit 1,05 mol-Äq. 1,1'-Carbonyl-diimidazol in DCE gemischt und anschließend wasserfrei bei Raumtemperatur 1,5 h stehengelassen wurde. Anschließend wurde die Lösung
5 soweit verdünnt, dass eine 0,1 – 0,2 molare Lösung vorlag.

Diese Lösung wurde mit dem entsprechenden Amin (275 µmol, 0,5 M, 0,55 ml) versetzt und das Reaktionsgefäß verschlossen. Die Reaktion wurde in der Regel bei Raumtemperatur durchgeführt, nur aromatische Amine mussten auf 60 °C erhitzt werden.

10 Zur Aufarbeitung wurde zunächst K₂CO₃-Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen. Wurden bei der anschließenden DC-Kontrolle noch Spuren an Amin festgestellt, wurde zunächst mit HCl-Lösung (3 % in Wasser, 1 ml) anschließend mit K₂CO₃-Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und daran anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen.

15 Die organische Phase wurde mit Ethanol verdünnt (0,5 ml) und in tarierte Gläschen überführt. Das Lösungsmittel wurde anschließend bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum abgezogen.

20 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-acetamid **8**

1H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.69 - 2.96 (m, 2 H) 2.96 - 3.16 (m, 2 H) 3.86 - 4.09 (m, 1 H) 4.14 - 4.28 (m, 5 H) 4.35 (m, 2 H) 4.51 (s, 1 H) 5.17 (br. s., 1 H) 5.90 (t, *J*=3.02 Hz, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 6.77 (d, *J* = 8.31 Hz, 1 H) 6.86 (dd, *J* = 8.31, 1.51 Hz, 1 H) 6.92 (d, *J* = 2.27 Hz, 1 H) 7.49 - 7.63 (m, 4 H) 8.62 (t, *J* = 6.04 Hz, 1 H)

25

Die folgenden Beispiele wurden nach den oben genannten Vorschriften synthetisiert und über HPLC gereinigt. Die Analytik erfolgte über HPLC-MS. In allen Fällen wurde die Masse über ESI-MS detektiert; die Reinheit lag oberhalb von 85%.

Nr.	Name	Masse
1	4-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid	489.1
2	4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid	455.2

Nr.	Name	Masse
3	N-sec-Butyl-2-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid	341.2
4	N-Cyclopropyl-3-[1-(3-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid	341.2
5	4-Oxo-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid	469.2
6	3-{2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1,1-dimethyl-harnstoff	360.1
7	4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-4-oxo-butyramid	371.2
8	2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid	471.2
9	2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-p-tolyl-acetamid	403.2
10	3-tert-Butyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1-isopropyl-harnstoff	432.2
11	2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid	355.2
12	3-tert-Butyl-1-isopropyl-1-[2-oxo-2-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff	410.3
13	N-Cyclopropyl-N-[2-(1-furan-3-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-benzamid	403.2
14	Cyclopropan-carbonsäure-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isopropyl-amid	433.1
15	1-Cyclopropyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-3-isopropyl-harnstoff	416.2
16	1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	402.2
17	Furan-2-carbonsäure-cyclopropyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid	457.1

Nr.	Name	Masse
18	N-tert-Butyl-N-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-isobutyramid	395.3
19	N-Cyclopropyl-N-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isobutyramid	433.1
20	2-(1-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid	443.2
21	1-Ethyl-3,3-dimethyl-1-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff	354.2
22	Chinolin-8-sulfonsäure-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-ethyl-amid	510.2
23	N-Cyclopropyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	309.2
24	Cyclopropan-carbonsäure-tert-butyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid	393.2
25	Furan-2-carbonsäure-tert-butyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid	473.1
26	2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-piperidin-1-yl-ethanon	357.2
27	2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid	427.2
29	N-(4-Fluor-phenyl)-4-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-butyramid	421.2
30	N-Ethyl-N-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-butyramid	353.2
31	N-(1,2-Dimethyl-propyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	339.2
32	N-sec-Butyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	325.2
33	N-{2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-N-ethyl-isobutyramid	421.1

Nr.	Name	Masse
34	4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-pyridin-4-ylmethyl-butynamid	418.2
35	Furan-2-carbonsäure-isopropyl-{2-[1-(4-isopropyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid	433.2
36	1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-morpholin-4-yl-propan-1,3-dion	383.2
37	2-(1-p-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid	427.2
38	N-Pyridin-3-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	360.2
39	2-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-acetamid	371.1
41	N-Benzyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	359.2
42	N-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid	417.2
43	4-[1-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-4-oxo-butynamid	373.2
44	N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	442.3
45	2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-[4-(2-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanon	468.1
46	N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid	462.2
48	1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	492.2
49	N-Phenethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	373.2
50	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid	428.1

Nr.	Name	Masse
51	1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon	472.2
52	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid	414.1
53	1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	492.2
54	1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	448.2
55	2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid	393.2
56	2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid	393.2
57	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(4-fluor-benzyl)-acetamid	431.1
58	1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	448.2
59	N-Cyclohexyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	351.2
60	1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon	428.3
61	2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(1,2-dimethyl-propyl)-acetamid	359.2
62	N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	380.3
65	N-(4-Fluor-phenyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	363.2
66	Furan-2-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid	391.2
67	2-[1-(4-Fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid	315.2

Nr.	Name	Masse
68	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-acetamid	379.1
69	2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid	386.2
70	N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	403.2
71	2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid	397.1
72	2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid	447.1
73	2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethanon	464.2
74	N-(2,4-Dichlorphenethyl)-2-(1-(3,4-dichlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)acetamid	495.0
75	1-(4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butan-1,4-dion	490.2

Synthese der Beispielverbindungen 76 bis 82, 87, 88 und 92

- 5 **Synthese von 4-Oxo-4-(3-(trifluormethyl)benzylamino)butansäure (S1)**
 Zu einer Suspension von 7,54 g (75,4 mmol) Succinanhydrid in Ether (89 ml) wurde eine Lösung von 15,0 g (85,6 mmol) 3-(Trifluormethyl)phenyl)methylamin in Ether (18 ml) innerhalb von 30 min zugetropft, Anschließend wurde 72 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und es wurde mit Ether
 10 nachgewaschen. Der Rückstand wurde getrocknet und anschließend aus Ether kristallisiert. Durch SC (EE / MeOH 2:1) des Kristallisationsprodukts wurde 13,2 g (47,9 mmol, 64%) 4-Oxo-4-(3-(trifluoromethyl)benzylamino)butansäure (S1) erhalten.

- 15 **Synthese von 4-Oxo-4-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethylamino)butansäure (S2)**
 Zu einer Suspension von 2.33 g (23.3 mmol) Succinanhydrid in Ether (28 ml) wurde eine Lösung von 5.0 g (26.5 mmol) 1-(3-(Trifluormethyl)phenyl)ethylamin in Ether (6 ml) innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend wurde 72 h bei RT gerührt. Der

entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und 1 h im Vakuum bei 40°C getrocknet. Durch SC (EE / MeOH 1:4) des Rückstandes wurden 3.68 g (12.7 mmol, 55%) 4-Oxo-4-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethylamino)butansäure erhalten (**S2**).

5 **Synthese von (E)-2-(3-(2-fluorphenyl)acrylamido)essigsäure S7**

a) Synthese von (E)-2-(3-(2-fluorphenyl)acrylamido)essigsäuremethylester

Zu einer Lösung von (3,3 g, 20,0 mmol) 2'-Fluorzimtsäure in DCE (60 ml) wurden (3,9 g, 24,0 mmol) CDI gegeben und die Reaktionslösung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden (2,76 g, 22,0 mmol) Glycinmethylester Hydrochlorid und (4,37 ml, 25,0 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben und es wurde weitere 5 h bei RT gerührt. Dann wurde mit DCM (20 ml) verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch SC (DCE/ Ethanol 20:1) mit dem Rückstand wurden 2,4 g (10,1 mmol, 51%) (E)-2-(3-(2-fluorphenyl)acrylamido)essigsäuremethylester erhalten.

15

b) Synthese von (E)-2-(3-(2-fluorphenyl)acrylamido)essigsäure

Eine Lösung von (2,34 g, 9,9 mmol) (E)-2-(3-(2-fluorphenyl)acrylamido)essigsäuremethylester in Ethanol (50 ml) wurde mit einer Lösung von (400 mg, 10,0 mmol) Natriumhydroxid in Wasser (2 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und es wurde zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Dann wurde die wässrige Phase mit einer 3%-Salzsäure vorsichtig auf pH4 eingestellt und es wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt, wobei als Rückstand 1,22 g (5,5 mmol, 55%) (E)-2-(3-(2-fluorphenyl)acrylamido)essigsäure (**S7**) erhalten wurden.

25

2-Amino-1-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethanon A23

a) Synthese von tert-Butyl 2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethylcarbammat

30 Zu einer Lösung von Boc-glycin (1,2 g, 6,7 mmol) in DCE (20 ml) wurden (1,1 g, 7,0 mmol) CDI gegeben und es wurde 100 min bei RT gerührt. Anschließend wurden (1,3 g, 6,7 mmol) 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin (**A2**) zugegeben und weitere 2 h bei RT gerührt. Danach wurde 2 h auf 50 °C erhitzt. Im Anschluss wurden (450 mg, 2 mmol) Boc-Glycin Imidazolid zugegeben und es wurde 2 h unter

Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde nacheinander mit einer 5%-aq.-Natriumcarbonat-Lsg, einer 5%-aq.-Zitronensäure-Lsg, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch SC (DCE) mit dem Rückstand wurden 1,4 g (4,1 mmol, 61%) tert-Butyl 2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethylcarbammat erhalten.

b) Synthese von 2-Amino-1-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethanon

Eine Lösung von (1,6 g, 4,6 mmol) tert-Butyl 2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethylcarbammat in DCM (20 ml) wurde mit TFA (20 ml) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde unter Kühlen (Eisbad) mit Wasser verdünnt und mit 20%-aq.-Kaliumcarbonat-Lsg pH10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und anschließend wurde mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch SC (DCE / EtOH / konz.aq.NH₃ 5:1:0.06) wurden 298 mg (1.2 mmol, 26%) 2-Amino-1-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethanon (**A23**) erhalten.

20 Acylierungsreaktionen

Methode A

Zu einer Lösung des entsprechenden Butansäurederivats (**S1** bzw. **S2**) (1,0 mmol) in THF (8 ml) wurden das entsprechende Tetrahydropyrolpyrazin (1,1 mmol), NEt₃ (263 µl, 1,9 mmol) und HATU (380 mg, 1,0 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 d bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Durch SC (EE / DCM 1:9 → 1:1) wurden die Rohprodukte aufgereinigt.

Methode B

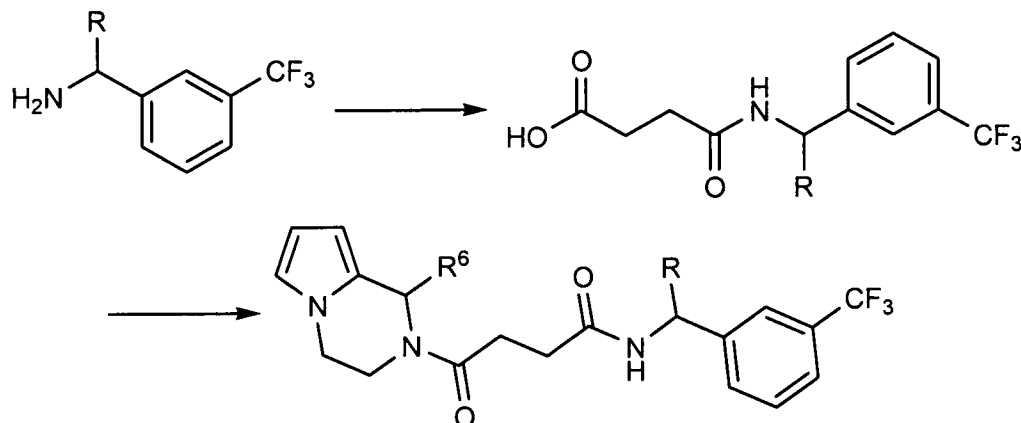
Eine Lösung von (1,68 mmol) der entsprechenden Säure in DCM (27 ml) wurde mit CDI (286 mg, 1,76 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das entsprechende Amin (1,68 mmol) zugegeben und es wurde weitere 16 h bei RT gerührt. Danach wurde mit einer 4N aq. Ammoniumchlorid-Lsg versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 2 mal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit einer 1M

Natriumhydrogencarbonat-Lsg gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch SC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Methode C

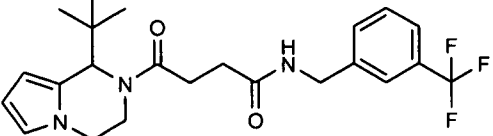
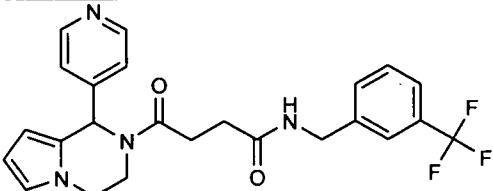
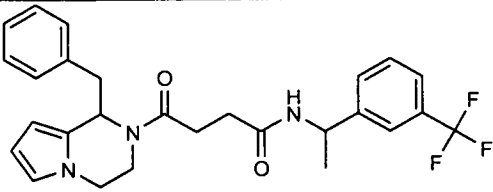
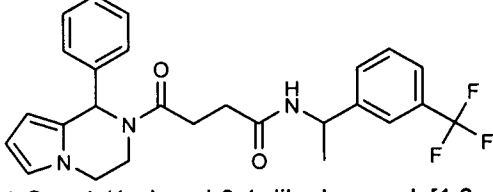
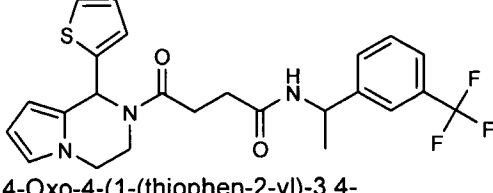
- 5 Zu einer Lösung des entsprechenden Aminbausteins (0,7 mmol) in DCM (20 ml) wurden die entsprechende Säure (1,05 mmol) und PS-diimid (1,18 g, ~1,4 mmol) gegeben. Anschließend wurde 2 h bei RT geschüttelt. Danach wurde das Harz abfiltriert und mit DCM und MeOH mehrmals nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Durch SC (DCE / Ethanol 20:1) mit dem Rückstand wurde das
- 10 entsprechende Produkt erhalten.

Synthese der Beispielverbindungen 76 bis 82

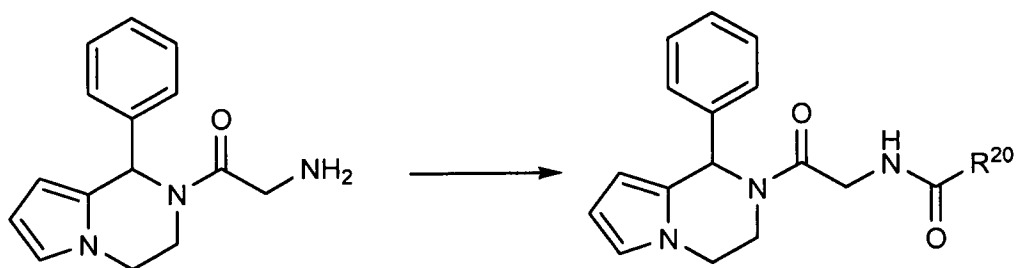


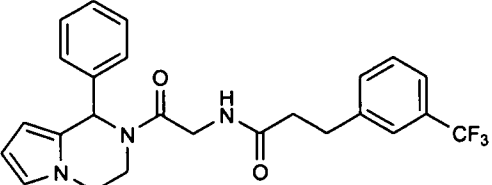
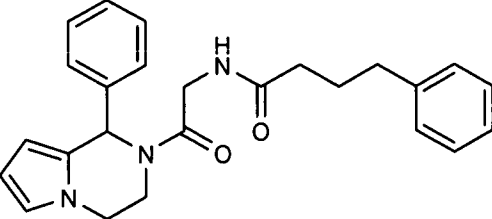
15

Bsp	Struktur und Name	Vorstufe	Methode	Ausbeute		MS
				[mg]	%	m/z [M+H] ⁺
76	 4-Oxo-4-(1-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid	S1	A	443	96	461,1
77	 4-Oxo-4-(1-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid	S1	A	388	85	457,1

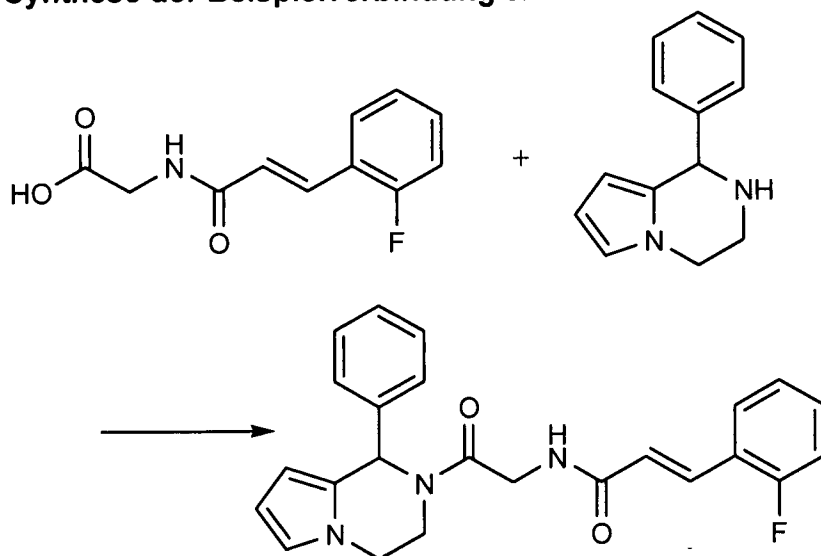
78		S1	A	690	99	436,2
	4-(1-tert-Butyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(3-(trifluoromethyl)benzyl)butanamid					
79		S1	A	727	69	457,1
	4-Oxo-4-(1-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluoromethyl)benzyl)butanamid					
80		S2	A	181	51	484,2
	4-(1-Benzyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)butanamid					
81		S2	A	127	27	470,1
	4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)butanamid					
82		S2	A	320	90	476,1
	4-Oxo-4-(1-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)butanamid					

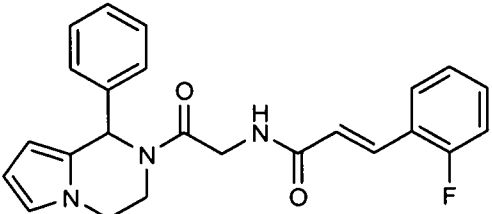
Synthese der Beispielverbindungen 87 und 88

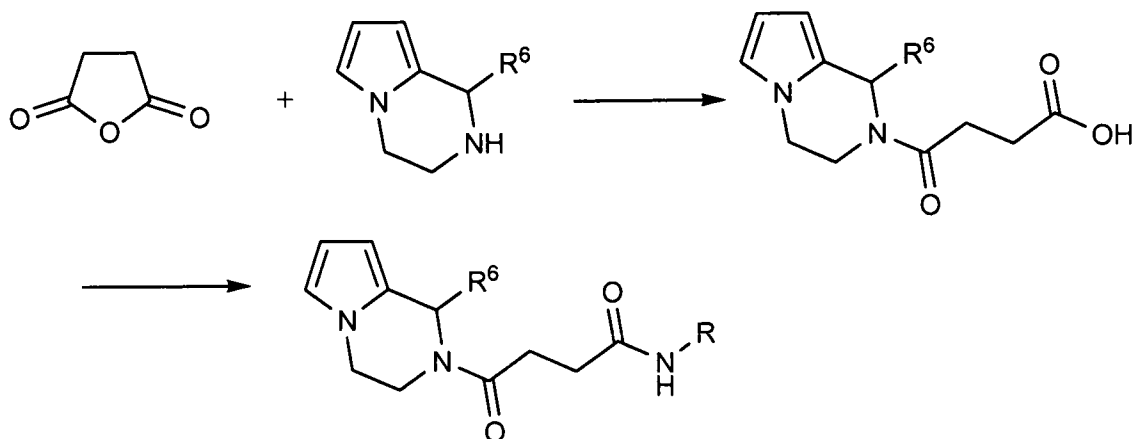


Bsp	Struktur und Name	Vorstufe	Methode	Ausbeute		MS
				[mg]	%	m/z [M+H] ⁺
87	 <p>N-(2-Oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)-3-(3-(trifluormethyl)phenyl)propanamid</p>	A23	B	127	38	456,2
88	 <p>N-(2-Oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)-4-phenylbutanamid</p>	A23	C	139	49	401,2

Synthese der Beispielverbindung 92



Bsp	Struktur und Name	Vorstufe	Methode	Ausbeute		MS
				[mg]	%	m/z [M+H] ⁺
92	 <p>(E)-3-(2-Fuorphenyl)-N-(2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)acrylamid</p>	A2	C	109	29	404,2

Synthese der Beispielverbindungen 83 bis 86, 89 und 90

5

Synthese von 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butansäure (S3)

10 Eine Suspension von Succinanhydrid (176 mg, 1,76 mmol) in MeCN (28 ml) wurde mit 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin (**A2**) (396 mg, 2,0 mmol) und NEt₃ (277 µl, 2,0 mmol) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit EE (30 ml) verdünnt und mit einer 2N Salzsäure (2 x 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in EE (50 ml) aufgenommen und erneut mit einer 2N

15 Salzsäure (20 ml) und anschließend mit einer ges. aq. Natriumcarbonat-Lsg (2 x 30 ml) gewaschen. Wieder wurde die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Durch SC (EE / MeOH 3:1) mit dem Rückstand wurden 230 mg (0,77 mmol, 44%) 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butansäure (**S3**) erhalten.

20

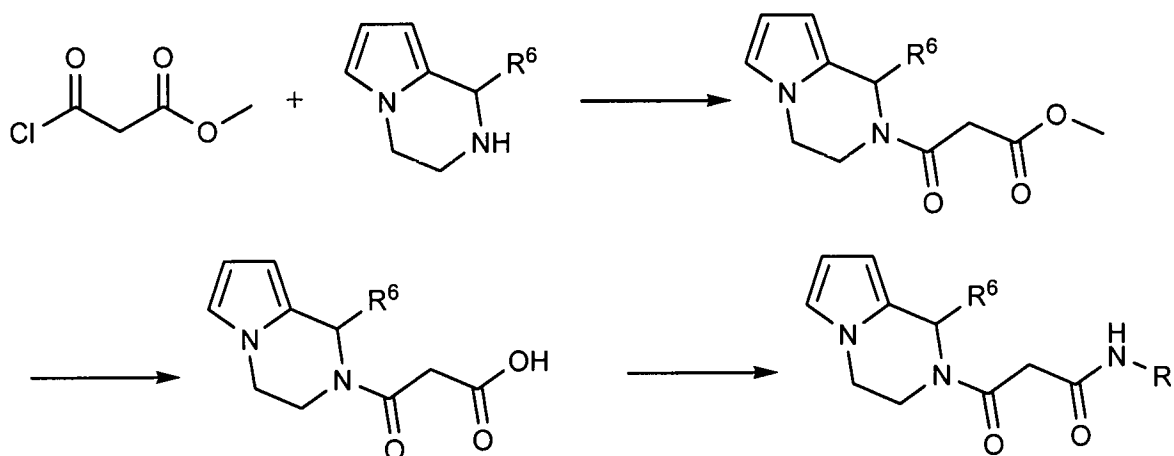
Synthese von 4-(1-Methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxobutansäure S4

25 Zu einer Suspension von (558 mg, 5,6 mmol) Succinanhydrid in THF (10 ml) wurde eine Lösung von (190 mg, 1,4 mmol) 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin (**A21**) in THF (10 ml) innerhalb von 30 min zugetropft. Anschließend wurde 2 h bei RT gerührt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Chloroform aufgenommen, mit Wasser und Brine gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im

Vakuum eingeengt. Dabei wurden 257 mg (0,92 mmol, 54%) 4-(1-Methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxobutansäure (**S4**) erhalten.

Synthese von 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)propansäure S5

5



a) Synthese von 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)propansäuremethylester

10

Zu einer Lösung von (1.5 g, 7.6 mmol) 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin (**A2**) und (1.27 ml, 9.1 mmol) NEt₃ in DCM (35 ml) wurde unter heftigem Rühren und Kühlen (Eisbad) eine Lösung von (852 µl, 7.9 mmol) Methyl-malonylchlorid in DCM (5 ml) getropft. Anschließend wurde 60 min bei RT nachgerührt. Dann wurde mit Wasser und Brine gewaschen und die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Durch SC (Chloroform / Ethylacetat 10:1) wurden 1.26 g (4.2 mmol, 55%) 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)propansäuremethylester erhalten.

15

b) Synthese von

3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)propansäure

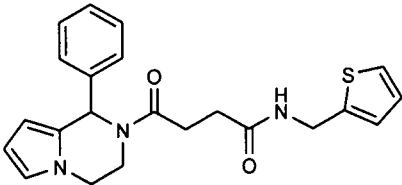
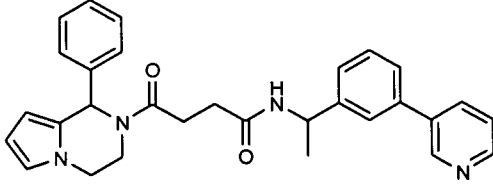
Zu einer Lösung von (41.26 g, 55%) 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)propansäuremethylester in Ethanol (20 ml) wurde eine Lösung von (260 mg, 4.6 mmol) Kaliumhydroxid in Wasser (10 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt.

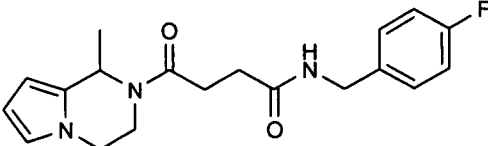
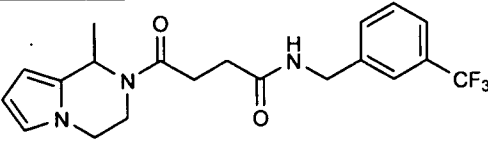
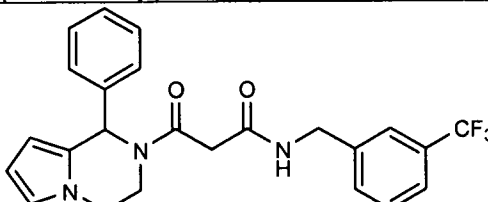
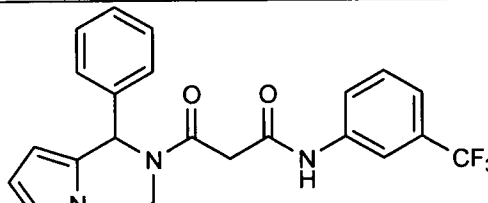
25

Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und es wurde zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Dann wurde die wässrige Phase mit einer 20%-Salzsäure auf pH4 eingestellt und es wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum eingengt, wobei als Rückstand 1.03 g (3.8 mmol, 86%) 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)propansäure (**S5**) erhalten wurden.

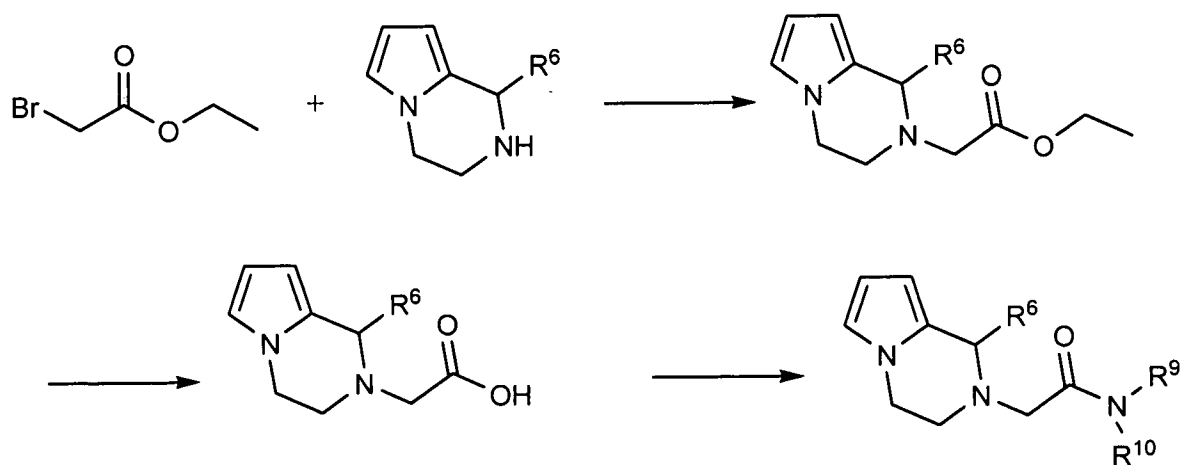
Acylierung

Eine Lösung von (1,68 mmol) der entsprechenden Säure **S3**, **S4** bzw, **S5** in DCM (27 ml) wurde mit CDI (286 mg, 1,76 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das entsprechende Amin (1,68 mmol) zugegeben und es wurde weitere 16 h bei RT gerührt. Danach wurde mit einer 4N aq. Ammoniumchlorid-Lsg versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 2 mal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit einer 1M Natriumhydrogencarbonat-Lsg gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch SC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Beispiel	Struktur und Name	Vorstufe	Ausbeute	MS m/z
			[mg]	
83	 <p>Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)butanamid</p>	S3	122	394,2
84	 <p>4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)butanamid</p>	S3	477	479,2

85	 <p>N-(4-Fluorbenzyl)-4-(1-methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxobutanamid</p>	S4	201	344,1
86	 <p>4-(1-Methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid</p>	S4	341	394,1
89	 <p>3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)propanamid</p>	S5	340	442,2
90	 <p>3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)phenyl)propanamid</p>	S5	541	428,2

Synthese der Beispielverbindung 91



2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)essigsäure**a) Synthese von 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)essigsäuremethylester**

5 Eine Mischung von (1,0 g, 5,0 mmol) 1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin, 2-Bromessigsäureethylester (587 μ l, 5,3 mmol) und Kaliumcarbonat (1,74 g, 12,6 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde mit Wasser (10 ml) und EE (20 ml) versetzt, 15 min gerührt und die Phasen wurden
10 getrennt. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Als Rückstand wurden 1.38 g 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)essigsäuremethylester erhalten, der ohne weitere Reinigung auf der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

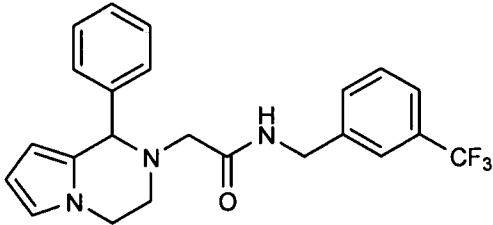
b) Synthese von 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)essigsäure

15 Zu einer Lösung von, (1,38 g Rohprodukt, ~5.04 mmol) 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)essigsäuremethylester in Ethanol (20 ml) wurde eine Lösung von (300 mg, 5.3 mmol) Kaliumhydroxid in Wasser (10 ml) gegeben. Die
20 Reaktionslösung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und es wurde zweimal mit EE gewaschen. Dann wurde die wässrige Phase mit einer 20%-Salzsäure auf pH4 eingestellt und es wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde
25 im Vakuum eingeeengt, wobei als Rückstand 950 mg (3.7 mmol, 74%) 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)essigsäure erhalten wurden.

Acylierung

30 Eine Lösung von (1,68 mmol) der Säure **S6** in DCM (27 ml) wurde mit CDI (286 mg, 1,76 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurden das entsprechende Amin (1,68 mmol) zugegeben und es wurde weitere 16 h bei RT gerührt. Danach wurde mit einer 4N aq. Ammoniumchlorid-Lsg versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 2 mal mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit einer 1M

Natriumhydrogencarbonat-Lsg gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde durch SC (Ethylacetat) aufgereinigt.

Beispiel	Struktur und Name	Vor- stufe	Ausbeute		MS m/z
91	 <p>2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid</p>	S6	431	69	414.2

5 Biologische Daten

Fluoreszenzassay unter Verwendung eines 'voltage sensitive dyes'

Humane, KCNQ2/3-Kanäle exprimierende CHO-K1-Zellen werden in Zellkulturflaschen (z.B. 80 cm² TC flasks, Nunc) mit MEM Alpha Medium (1x, flüssig, Invitrogen, #22571), 10 % Fetal Calf Serum (FCS) (Invitrogen, #10270-106, hitzeinaktiviert) und den notwendigen Selektionsantibiotika bei 37°C, 5 % CO₂ und 95 % Luftfeuchtigkeit adhärent kultiviert.

Vor Aussaat für die Messungen werden die Zellen mit einem 1 x DPBS-Puffer ohne Ca²⁺/Mg²⁺ (z.B. Invitrogen, #14190-094) gewaschen und mittels Accutase (PAA Laboratories, #L11-007) vom Boden des Kulturgefäßes abgelöst (Inkubation mit Accutase für 15 min bei 37°C). Die Bestimmung der dann vorliegenden Zellzahl wird mit einem CASYTM cell counter (Modell TCC, Schärfe System) durchgeführt, um anschließend 20.000 Zellen/well/100 µl des beschriebenen Nährmediums auf die 96 well-Messplatten des Typs CorningTM CellBINDTM (Flat Clear Bottom Black Polystyrene Microplates, #3340) auszubringen. Danach erfolgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur ohne Begasung oder Regelung der Luftfeuchtigkeit, gefolgt von einer 24stündigen Inkubation bei 37°C, 5 % CO₂ und 95 % Luftfeuchtigkeit.

Der spannungssensitive Fluoreszenzfarbstoff aus dem Membrane Potential Assay Kit (RedTM Bulk format part R8123 for FLIPR, Molecular DevicesTM) wird vorbereitet, indem der Inhalt eines Gefäßes *Membrane Potential Assay Kit Red Component A* in 200 ml Extrazellulären Puffers (ES-Puffer, 120 mM NaCl, 1 mM KCl, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 mM Glucose; pH 7,4) gelöst wird. Nach Abnahme des

Nährmediums werden die Zellen mit 200 µl ES-Puffer gewaschen, anschließend mit 100 µl der oben angesetzten Farbstofflösung überschichtet und 45 min bei Raumtemperatur unter Lichtverschluss inkubiert.

Die Fluoreszenzmessungen werden mit einem BMG Labtech FLUOstar™- oder BMG Labtech POLARstar™-Instrument durchgeführt (525 nm Exitation, 560 nm Emission, Bottom Read mode). Nach der Farbstoff-Inkubation werden 50 µl der zu testenden Substanzen in den gewünschten Konzentrationen oder 50 µl ES-Puffer zwecks Kontrolle in separate Cavitäten der Messplatte gegeben und 30 min bei Raumtemperatur unter Abschirmung von Licht inkubiert. Anschließend misst man für 5 min die Fluoreszenzintensität des Farbstoffs und ermittelt so zu einem festgelegten und gleichbleibenden Zeitpunkt den Fluoreszenzwert F_1 eines jeden Wells. Daraufhin erfolgt Zugabe von 15 µl einer 100 mM KCl-Lösung (Endkonzentration 92 mM) in jedes Well. Die Veränderung der Fluoreszenz wird anschließend so lange gemessen, bis alle relevanten Messwerte erhalten sind (vornehmlich 5-30 min). Zu einem festgelegten Zeitpunkt nach KCl-Applikation wird ein Fluoreszenzwert F_2 ermittelt, in diesem Falle zum Zeitpunkt des Fluoreszenzpeaks.

Zur Berechnung wird die Fluoreszenzintensität F_2 mit der Fluoreszenzintensität F_1 verglichen und daraus die agonistische Aktivität der Zielverbindung auf den Kaliumkanal ermittelt. F_2 und F_1 werden hierfür wie folgt verrechnet:

$$\left(\frac{F_{2K} - F_{1K}}{F_{1K}} \right) \times 100 = \left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K (\%)$$

Um zu ermitteln, ob eine Substanz eine agonistische Aktivität besitzt, kann z.B. $\frac{\Delta F}{F}$ mit $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ von Kontrollzellen verglichen werden. $\left(\frac{\Delta F}{F} \right)_K$ wird ermittelt, indem man dem Reaktionsansatz anstatt der zu testenden Substanz lediglich die Pufferlösung zusetzt, den Wert F_{1K} der Fluoreszenzintensität bestimmt, die Kaliumionen wie oben beschrieben zugibt und einen Wert F_{2K} der Fluoreszenzintensität misst. Dann werden F_{2K} und F_{1K} wie folgt verrechnet:

$$\left(\frac{F_2 - F_1}{F_1} \right) \times 100 = \frac{\Delta F}{F} (\%)$$

Eine Substanz besitzt eine agonistische Aktivität auf den Kaliumkanal, wenn

$\frac{\Delta F}{F}$ größer als $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_k$ ist:

$$\frac{\Delta F}{F} > \left(\frac{\Delta F}{F}\right)_k$$

Unabhängig vom Vergleich von $\frac{\Delta F}{F}$ mit $\left(\frac{\Delta F}{F}\right)_k$ lässt sich auch auf eine agonistische

- 5 Aktivität einer Zielverbindung schließen, wenn mit steigender Dosierung der Zielverbindung eine Zunahme von $\frac{\Delta F}{F}$ zu beobachten ist.

Kalkulationen von EC₅₀- und IC₅₀-Werten werden mit Hilfe der Software 'Prism 4' (GraphPad Software™) durchgeführt.

Beispielhaft wurden die folgenden Verbindungen untersucht:

10

Tabelle 1: BMG AG%@10µmol/EC50-Werte

Beispiel	BMG AG%@10µM	BMG EC50 [µM]
2	84	
1	69	
82		5.28
5	28	
37	24	
20	21	
89		4.55
8		2.97
86		11.6
80	10	
91	9	
92	7	
88	5	
87	3	
85	0	
90	-20	
76		3.29
81		2.95
83		14.3

15 **Voltage-clamp Messungen**

Um eine KCNQ2/3 agonistische Wirkung der Substanzen elektrophysiologisch zu bestätigen wurden patch-clamp Messungen (Hamill et al., 1981) im voltage-clamp Modus an einer stabil transfizierten hKCNQ2/3 CHO-K1 Zelllinie durchgeführt. Nach Ausbildung des Gigaseals wurden die Zellen zunächst auf ein Haltepotential von -60

mV geklemmt. Im Anschluss wurden depolarisierende Spannungssprünge bis zu einem Potential von +20 mV appliziert (Inkrement: 20 mV, Dauer: 1 Sekunde), um die funktionelle Expression von KCNQ2/3 typischen Strömen zu bestätigen. Die Substanztestung erfolgte bei einem Potential von -40 mV. An jeder Zelle wurde
 5 zunächst die durch Retigabin (10 µM) induzierte Stromzunahme bei -40 mV als Positivkontrolle registriert. Nach komplettem Auswaschen des Retigabineffektes (Dauer: 80 s) wurde die Testsubstanz appliziert.

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ.: Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflugers Arch. 1981 Aug; 391(2):85-100.

Beispielhaft wurden folgende Verbindungen untersucht:

Tabelle 2: MAN rel. Eff. @10 µmol

Beispiel Nr.	MAN rel Eff @10µM[RG=1]
76	0.75
81	0.25
82	0.11
90	-0.46

Bennett Modell: Neuropathischer Schmerz an der Maus bzw. an der Ratte

Die Untersuchung auf Wirksamkeit im neuropathischen Schmerz wurde im Bennett-Modell (chronic constriction injury; Bennett und Xie, 1988, Pain 33: 87-107) untersucht.

Sprague-Dawley Ratten mit einem Gewicht von 140-160g werden unter Narcoren-Narkose mit vier losen Ligaturen des rechten nervus ischiaticus versehen. NMRI Mäuse mit einem Gewicht von 16-18g werden unter Ketavet-Rompun-Narkose mit drei losen Ligaturen des rechten nervus ischiaticus versehen. Die Tiere entwickeln an der vom geschädigten Nerv innervierten Pfote eine Überempfindlichkeit, die nach einer Erholungsphase von einer Woche über etwa vier Wochen mittels einer 4°C kalten Metallplatte quantifiziert wird (Kälte-Allodynie). Die Tiere werden für einen Zeitraum von 2 min. auf dieser Platte beobachtet und die Anzahl der Wegziehreaktionen der geschädigten Pfote wird gemessen. Bezogen auf den
 30

Vorwert vor Substanzapplikation wird die Substanzwirkung über einen Zeitraum von einer Stunde an vier Zeitpunkten (z.B. 15, 30, 45, 60 min. nach Applikation) bestimmt und die resultierend Fläche unter der Kurve (AUC) sowie die Hemmung der Kälte-Allodynie zu den einzelnen Meßpunkten in Prozent Wirkung zur Vehikelkontrolle (AUC) bzw. zum Ausgangswert (Einzelmeßpunkte) ausgedrückt. Die Gruppengröße beträgt n=10, die Signifikanz einer anti-allodynischen Wirkung (*=p<0.05) wird anhand einer Varianzanalyse mit wiederholter Messung und einer post hoc Analyse nach Bonferroni bestimmt.

10 Beispielhaft wurde die Aktivität von Beispiel 2 im Bennett-Modell getestet (i. v.-Applikation). Bei einer Dosierung von 10 mg/kg wurden 40% MPE gemessen.

Chung-Modell: Mononeuropathieschmerz nach spinaler Nervenligatur

15 Tiere: Männliche Sprague Dawley Ratten (140-160g), von einem kommerziellen Züchter (Janvier, Genest St. Isle, Frankreich), wurden unter einem 12:12h Licht-Dunkel Rhythmus gehalten. Die Tiere wurden mit Futter und Leitungswasser ad libitum gehalten. Zwischen der Lieferung der Tiere und der Operation wurde eine Pause von einer Woche eingehalten. Die Tiere wurden nach Operation über einen Zeitraum von 4-5 Wochen mehrfach getestet, wobei eine Auswaschzeit von mindestens einer Woche eingehalten wurde.

20 Modellbeschreibung: Unter Pentobarbital Narkose (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p., Merial GmbH, Hallbergmoos, Deutschland), wurden die linken L5, L6 Spinalnerven exponiert, indem ein Stück des paravertebralen Muskels und ein Teil des linken spinalen Prozesses des L5 lumbalen Wirbelkörpers entfernt wurden. Die Spinalnerven L5 und L6 wurden vorsichtig isoliert und mit einer festen Ligatur abgebunden (NC-silk black, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) (Kim and Chung 1992). Nach Ligatur wurden Muskel und benachbarte Gewebe zugenäht und die Wunde mittels Metallklammern geschlossen.

30 Nach einer Woche Erholungszeit wurden die Tiere zur Messung der mechanischen Allodynie in Käfige mit einem Drahtboden gesetzt. An ipsi- und/oder kontralateraler Hinterpfote wurde die Wegziehschwelle mittels eines elektronischen von Frey Filamentes (Somedic AB, Malmö, Schweden) bestimmt. Der Median von fünf Stimulierungen ergab einen Messzeitpunkt. Die Tiere wurden 30 min vor und zu verschiedenen Zeiten nach Applikation von Testsubstanz- oder Vehikellösung

getestet. Die Daten wurden als % maximal mögliche Wirkung (%MPE) aus den Vortesten der Einzeltiere (=0%MPE) und den Testwerten einer unabhängigen Sham-Kontrollgruppe (=100%MPE) bestimmt. Alternativ wurden die Wegziehschwellen in Gramm dargestellt.

5 Statistische Auswertung: ED₅₀ Werte und 95% Vertrauensbereiche wurden über semilogarithmische Regressionsanalyse zum Zeitpunkt der maximalen Wirkung bestimmt. Die Daten wurden über eine Varianzanalyse mit wiederholten Messungen sowie einer post hoc Analyse nach Bonferroni analysiert. Die Gruppengröße betrug üblicherweise n=10.

10 Referenzen: Kim,S.H. and Chung,J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363.

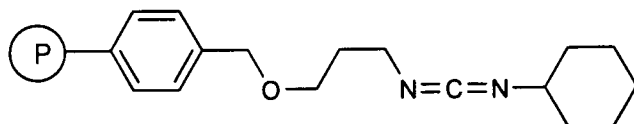
Beispielhaft wurde die Aktivität von Beispiel 2 im Chung-Modell getestet (i. v.-Applikation). Es wurde ED₅₀ von 2,8 mg/kg ermittelt.

15

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

5 **Abkürzungen:**

	aq.	wässrig
	Brine	gesättigte, wässrige NaCl-Lösung
	CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
	d	Tag(e)
10	DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
	DCM	Dichlormethan
	DCE	1,2-Dichlorethan
	DIC	Diisopropylaminoethylchlorid Hydrochlorid
	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
15	EE	Essigsäureethylester
	Ether	Diethylether
	ges.	gesättigt
	h	Stunde(n)
	HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-
20		Hexafluorophosphat
	HBTU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-
		Hexafluorophosphat
	Lsg	Lösung
	m/z	Verhältnis Massung zur Ladung
25	MeCN	Acetonitril
	MeOH	Methanol
	min	Minuten
	MS	Massenspektroskopie
	NEt ₃	Triethylamin
30	PS-Diimid	ein polymergebundenes Carbodiimid mit folgender Struktur:



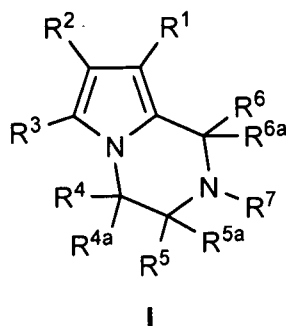
Beladung: 0.9-1.4 mmol/g

Partikelgröße: 75-150 μm

	RT	Raumtemperatur 23 ± 7 °C
5	SC	Säulenchromatographie auf Kieselgel
	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran

Ansprüche:

1. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



5

worin

10 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -Alkyl, $NH-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, $N(C_{1-6}Alkyl)_2$, $N(C_{1-6}Alkyl-OH)_2$, $NHAr$ yl; $NH-Alkyl$ aryl; $NH-Heteroaryl$; NO_2 , SH, $S-C_{1-6}$ -Alkyl, OH, $O-C_{1-6}$ -Alkyl, $O-C_{1-6}Alkyl-OH$, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, $NHSO_2C_{1-6}$ -Alkyl, $NHCOAr$ yl; $NHCOC_{1-6}$ -Alkyl, CO_2H , CH_2SO_2 -Phenyl, CO_2-C_{1-6} -Alkyl, OCF_3 , CF_3 , Benzyloxy,
 15 Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste R^1 und R^2 oder R^2 und R^3 einen Ring bilden und

gemeinsam oder bedeuten;

20 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, $-CN$, NH_2 , $NH-C_{1-6}$ -Alkyl, $NH-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, C_{1-6} -Alkyl, $N(C_{1-6}Alkyl)_2$, $N(C_{1-6}Alkyl-OH)_2$, NO_2 , SH, $S-C_{1-6}$ -Alkyl, S -Benzyl, $O-C_{1-6}$ -Alkyl, OH, $O-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, O -Benzyl, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, CO_2H , CO_2-C_{1-6} -Alkyl oder Benzyl stehen;

25 R^6 für C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-3} -Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^{4a} , R^{5a} und R^{6a} unabhängig voneinander für H oder C_{1-6} -Alkyl stehen;

R⁷ für (CH₂)_tC(=O)R⁸; (C=O)(CH₂)_mNR¹¹R¹²; C(=O)(CH₂)_n(C=O)R⁸;
(CH₂)_sNHC(=O)R⁸

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

5 t für 1, 2, 3 oder 4 steht

s für 1, 2, 3 oder 4 steht

R⁸ C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert
oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C₃₋₈-
10 Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über
eine C₁₋₅-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl,
jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette
jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann; NR⁹R¹⁰;
bedeutet;

15 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₆-Alkyl jeweils gesättigt oder
ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach
substituiert; Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt,
20 einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R²⁰; SO₂R¹³; oder über
C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, jeweils
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei die Alkylkette jeweils
gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, stehen;

25 oder die Reste R⁹ und R¹⁰ zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁴CH₂CH₂
oder (CH₂)₃₋₆ stehen,

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander für H; C₁₋₆-Alkyl jeweils gesättigt oder
ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
30 unsubstituiert; Heterocyclyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R²⁰; SO₂R¹³; oder über
C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heteroaryl, jeweils
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, wobei die Alkylkette jeweils
gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, stehen;

oder die Reste R^{11} und R^{12} zusammen für $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{14}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ stehen,

5 wobei R^{14} H; C_{1-6} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder
10 Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R^{13} C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette
15 verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet;

R^{20} C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; oder über eine C_{1-5} -
20 Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann, bedeutet;

R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C_{1-5} -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C_{3-8} -
25 Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann
30 bedeutet

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

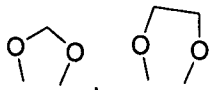
- 5 2. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R⁷ für CH₂C(=O)R⁸; (C=O)(CH₂)_mNR¹¹R¹² oder C(=O)(CH₂)_n(C=O)R⁸ steht,
wobei m für 1, 2 oder 3 steht und
n für 1, 2, 3 oder 4 steht.

- 10 3. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2,

worin

- 15 "Alkyl substituiert", „Heterocyclyl substituiert“ und „Cycloalkyl substituiert“ für die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, C₁₋₆-Alkyl, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht

- 20 und "Aryl substituiert" und „Heteroaryl substituiert“ für die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, C(=O)-Aryl; C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)NHC₁₋₆-Alkyl; C(=O)-N-Morpholin; C(=O)-Piperidin; (C=O)-Pyrrolidin; (C=O)-Piperazin; NHSO₂C₁₋₆-Alkyl, NHCOC₁₋₆-Alkyl,


25 CO₂H, CH₂SO₂-Phenyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, OCF₃, CF₃, , C₁₋₆-Alkyl, Pyrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl;

- 30 in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

4. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, stehen, insbesondere für H.

5. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin R^4 und R^5 unabhängig voneinander für H oder C_{1-6} -Alkyl, insbesondere H, stehen.

6. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin R^6 Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder

zweifach substituiert mit OCH_3 , F, Cl, CH_3 , Isopropyl oder ; Methyl oder *tert.*-Butyl bedeutet.

7. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R^7 für $CH_2CH_2C(=O)R^8$, $CH_2CH_2CH_2C(=O)R^8$ oder $CH_2CH_2CH_2CH_2C(=O)R^8$ steht, insbesondere für $CH_2CH_2CH_2C(=O)R^8$.

8. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R^7 für $C(=O)CH_2CH_2C(=O)R^8$ steht.

9. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß einem der Ansprüche 1, 3, 7 oder 8, worin

R^8 für NR^9R^{10} steht, R^9 für H und

R^{10} gegebenenfalls über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenes Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, wobei die Alkylkette jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt sein kann; C_{1-6} -Alkyl, gesättigt, unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet,

oder die Reste R^9 und R^{10} zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ oder $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ stehen

wobei R^{14} H; Benzyl oder Phenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $C(=O)R^{13}$ bedeutet.

10. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazine gemäß Anspruch 9, worin

5

R^8 für NR^9R^{10} steht, R^9 für H und

R^{10} Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Methylthienyl, Methylfuryl, Methylpyridyl, Ethylthienyl, Ethylfuryl oder Ethylpyridyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert; Piperidyl, Pyrrolidinyl, Methylpiperidyl, Methylpyrrolidinyl, Ethylpiperidyl oder Ethylpyrrolidinyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert; Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; Propyl, Butyl oder Pentyl,

10

oder

15

die Reste R^9 und R^{10} zusammen für $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$ oder $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ stehen

20

wobei R^{14} H; Benzyl oder Phenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $C(=O)CH_3$ bedeutet.

11. Substituierte Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin

25

R^7 $(C=O)CH_2NR^{11}R^{12}$, $(C=O)CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ oder $(C=O)CH_2CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

und

R^{11} $C(=O)R^{20}$ bedeutet, und R^{12} H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt; C_{3-8} -Cycloalkyl, insbesondere H; Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Cyclopropyl,

wobei

30

R^{20} für $NR^{21}R^{22}$; Phenyl, Furyl, Benzyl, Phenethyl, Phenethenyl, Propylphenyl oder Cyclopropyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl steht,

insbesondere für

NR²¹R²²; Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder Propylphenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit CF₃, oder CH₃; Cyclopropyl, unsubstituiert oder substituiert mit Phenyl; oder Furyl steht,

5 wobei

R²¹ und R²² bevorzugt unabhängig voneinander für H oder C₁₋₆-Alkyl stehen, vorzugsweise für H, CH₃, tert-Butyl oder Isopropyl.

12. Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivate gemäß Anspruch 1 aus der Gruppe

- 1 4-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 2 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 3 N-sec-Butyl-2-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid
- 4 N-Cyclopropyl-3-[1-(3-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid
- 5 4-Oxo-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 6 3-{2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1,1-dimethyl-harnstoff
- 7 4-[1-(4-Fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-4-oxo-butylamid
- 8 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid
- 9 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-p-tolyl-acetamid
- 10 3-tert-Butyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1-isopropyl-harnstoff
- 11 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid
- 12 3-tert-Butyl-1-isopropyl-1-[2-oxo-2-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 13 N-Cyclopropyl-N-[2-(1-furan-3-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-benzamid

- 14 Cyclopropancarbonsäure-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isopropyl-amid
- 15 1-Cyclopropyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-3-isopropyl-harnstoff
- 16 1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 17 Furan-2-carbonsäure-cyclopropyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 18 N-tert-Butyl-N-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-isobutyramid
- 19 N-Cyclopropyl-N-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isobutyramid
- 20 2-(1-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 21 1-Ethyl-3,3-dimethyl-1-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 22 Chinolin-8-sulfonsäure-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-ethyl-amid
- 23 N-Cyclopropyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 24 Cyclopropancarbonsäure-tert-butyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 25 Furan-2-carbonsäure-tert-butyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 26 2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-piperidin-1-yl-ethanon
- 27 2-Phenyl-cyclopropancarbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 29 N-(4-Fluor-phenyl)-4-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-butyramid
- 30 N-Ethyl-N-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-butyramid
- 31 N-(1,2-Dimethyl-propyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 32 N-sec-Butyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 33 N-{2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-N-ethyl-isobutyramid

- 34 4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-pyridin-4-ylmethyl-butynamid
- 35 Furan-2-carbonsäure-isopropyl-{2-[1-(4-isopropyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 36 1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-morpholin-4-ylpropan-1,3-dion
- 37 2-(1-p-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid
- 38 N-Pyridin-3-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 39 2-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-acetamid
- 41 N-Benzyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 42 N-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid
- 43 4-[1-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-4-oxo-butynamid
- 44 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 45 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-[4-(2-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethanon
- 46 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid
- 48 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 49 N-Phenethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 50 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid
- 51 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon
- 52 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid
- 53 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 54 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon

- 55 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid
- 56 2-[1-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid
- 57 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(4-fluor-benzyl)-acetamid
- 58 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 59 N-Cyclohexyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 60 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon
- 61 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(1,2-dimethyl-propyl)-acetamid
- 62 N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 65 N-(4-Fluor-phenyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 66 Furan-2-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 67 2-[1-(4-Fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid
- 68 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-acetamid
- 69 2-[1-(4-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid
- 70 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 71 2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- 72 2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 73 2-(1-(4-Chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethanon
- 74 N-(2,4-Dichlorphenethyl)-2-(1-(3,4-dichlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)acetamid
- 75 1-(4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butan-1,4-dion

- 76 4-Oxo-4-(1-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 77 4-Oxo-4-(1-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 78 4-(1-tert-Butyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 79 4-Oxo-4-(1-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 80 4-(1-Benzyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethyl)butanamid
- 81 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethyl)butanamid
- 82 4-Oxo-4-(1-(thiophen-2-yl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(trifluormethyl)phenyl)ethyl)butanamid
- 83 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)butanamid
- 84 4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(1-(3-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)butanamid
- 85 N-(4-Fluorbenzyl)-4-(1-methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxobutanamid
- 86 4-(1-Methyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-4-oxo-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)butanamid
- 87 N-(2-Oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)-3-(3-(trifluormethyl)phenyl)propanamid
- 88 N-(2-Oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)-4-phenylbutanamid
- 89 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)propanamid
- 90 3-Oxo-3-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)phenyl)propanamid
- 91 2-(1-Phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 92 (E)-3-(2-Fuorphenyl)-N-(2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)ethyl)acrylamid

13. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivat gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere,

Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

5

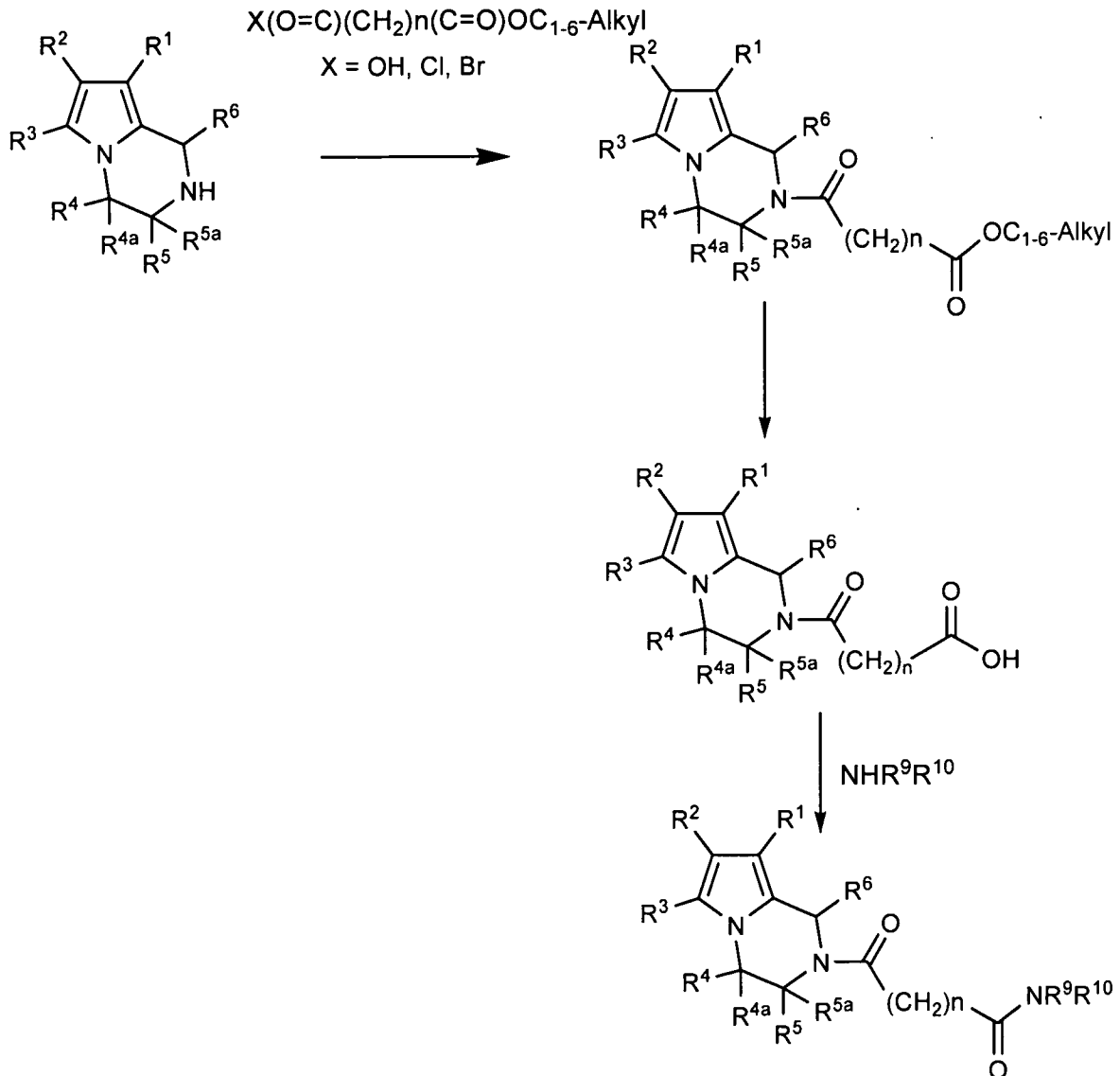
14. Verwendung von substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, vorzugsweise von Schmerz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus akutem Schmerz, chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz, muskulärem Schmerz und inflammatorischen Schmerz.

10

15. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie, Migräne, Angstzuständen und Harninkontinenz.

15

16. Verfahren zur Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivaten der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 1, worin R^7 C(=O)(CH₂)_n(C=O)R⁸ bedeutet,



wobei

- a) das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin unter Zusatz einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE oder DCM, mit einer Säure der allgemeinen Formel $HOOC(CH_2)_n(C=O)OC_{1-6}\text{-Alkyl}$, wobei $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ bevorzugt für Ethyl, Methyl oder tert.-Butyl steht, bei einer Temperatur von 30 – 100°C, vorzugsweise 30-83°C gegebenenfalls unter Verwendung von Basen, beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin, und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien, beispielsweise EDCI, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat, in Lösungsmitteln, beispielsweise

Methanol, DMF oder DCM, innerhalb von einer Stunde bis zu drei Tagen umgesetzt wird

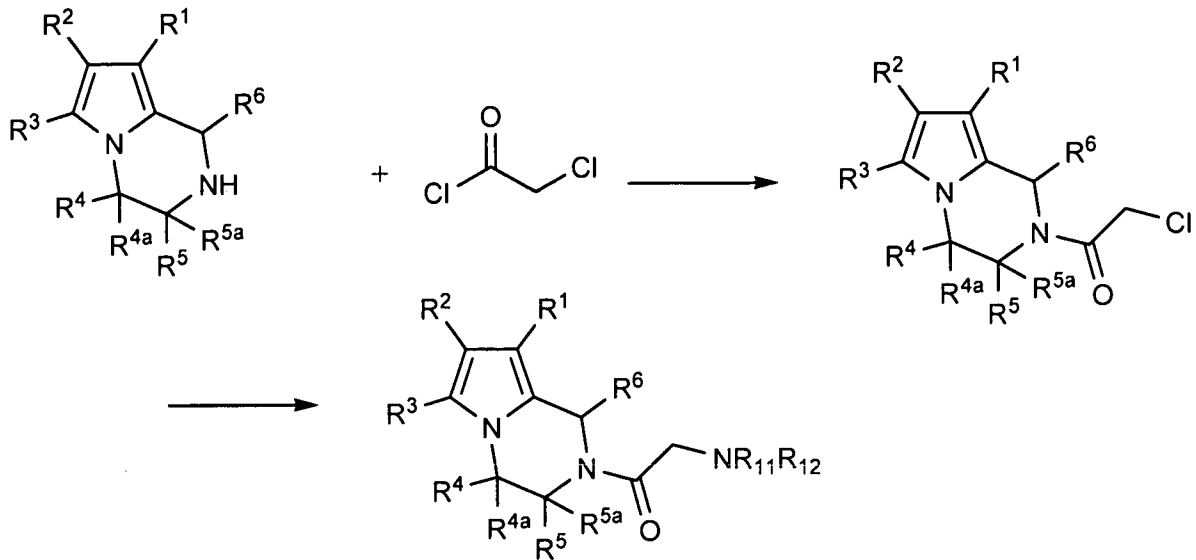
- b) die Schutzgruppe C₁₋₆-Alkyl mit Hilfe einer Säure, beispielsweise HCl, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, gegebenenfalls in einem geeigneten organische Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Diethylether, THF, DCM oder Toluol, oder wässrigen anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methanol, Ethanol, Dioxan, DCM, THF, Diethylether oder in diesen Lösungsmittel als Gemische, bei einer Temperatur von -10-120°C abgespalten wird

oder

die entschützte Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure unter Auslassung der Schritte a und b durch Umsetzung des entsprechenden Anhydrids in Lösungsmitteln, beispielsweise DCM, Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Aceton, Acetonitril, Dioxan, THF, DMF, Diethylether, Benzol, Toluol, Ethylacetat, Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol oder i-Propanol durch Zugabe von Basen, beispielsweise Triethylamin, Diethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, NaH, gegebenenfalls unter Zugabe von 18-Krone-6, NaOH, KOH, Natriumacetat, Kaliumacetat oder Kaliumcarbonat oder durch Zugabe von Säuren, beispielsweise Schwefelsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Kupplungsreagenzien wie beispielsweise DMAP, DCC oder DIC erhalten wird,

- c) das Tetrahydropyrrolopyrazin unter Zusatz einer Base, beispielsweise Natriummethanolat, N-Methylmorpholin, Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, DCC, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Amin NHR⁹R¹⁰ in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DMF, DCM oder THF, bei 0-100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C umgesetzt wird.

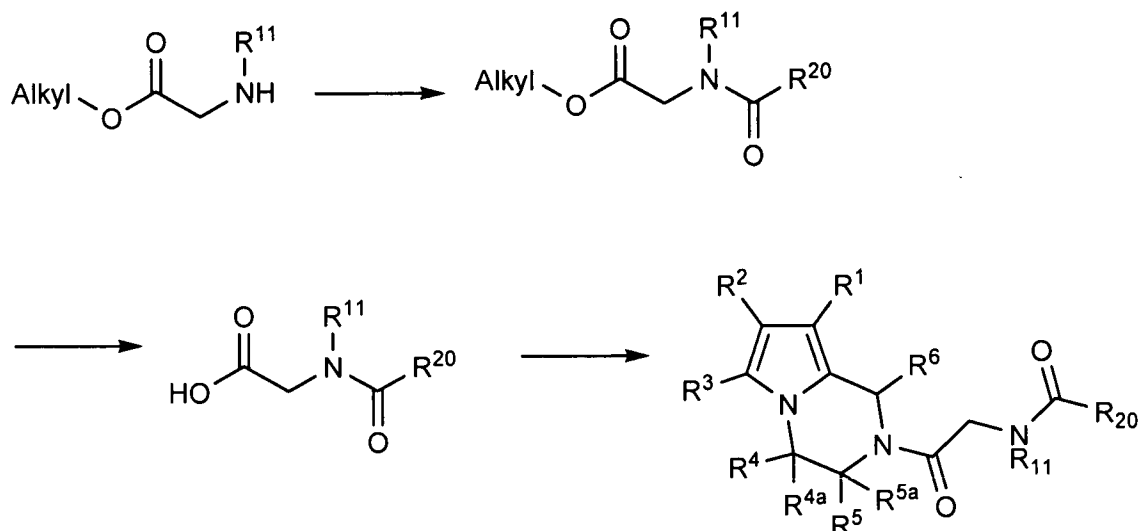
17. Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen gemäß Anspruch 1, worin R⁷ (C=O)(CH₂)_mNR¹¹R¹² bedeutet



wobei das Tetrahydropyrrolopyrazin unter Zusatz einer organischen Base,
 5 beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, mit
 Chloressigsäurechlorid bei einer Temperatur von 40-100°C, vorzugsweise 40-83°C,
 umgesetzt wird und das entstandene Produkt mit einem primären oder sekundären
 Amin in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise Ethanol, n-Butanol, Toluol oder
 10 Chloroform, ggf. unter Zusatz eines basischen Salzes, vorzugsweise Na₂CO₃ oder
 K₂CO₃, ggf. unter Zusatz eines Alkalihalogenids, vorzugsweise Kaliumjodid oder
 Natriumjodid, ggf. unter Zusatz einer Base, vorzugsweise Triethylamin,
 Diisopropylethylamin und 4-Dimethylamino-pyridin, besonders bevorzugt
 Triethylamin, bei Temperaturen von 0-160°C, vorzugsweise 20-120°C umgesetzt
 wird.

15

18. Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen gemäß Anspruch 1, worin R⁷
 C(=O)CH₂NR¹¹C(=O)R²⁰ bedeutet



worin ein Glycin-alkylesters mit der entsprechenden Säure der allgemeinen Formel R²⁰(CO)OH unter Verwendung von Basen, beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin, und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien,
 5 beispielsweise EDCl, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat, in Lösungsmitteln, beispielsweise Methanol, DMF oder DCM, innerhalb von einer Stunde bis zu drei Tagen umgesetzt wird

oder

10 der Glycin-alkylester mit dem entsprechenden Säurechlorid oder -bromid der allgemeinen Formel R²⁰(CO)Cl bzw. R²⁰(CO)Br in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise DCM, Benzol, Toluol, THF, DMF, Acetonitril, Pyridin, Dioxan, Wasser oder 1-Methyl-pyrrolidin-2-on oder Mischungen dieser Lösungsmittel, unter
 15 Verwendung von Basen, beispielsweise Pyridin, DIEA, TEA, N-Methylmorpholin oder Natriumhydrogencarbonat, gegebenenfalls unter Zugabe eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise DCC umgesetzt wird,

20 der nach einer der vorgenannten Methoden hergestellte Alkylester mit Hilfe einer Säure, beispielsweise HCl, Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, gegebenenfalls in einem geeigneten organische Lösungsmittel, beispielsweise Acetonitril, Diethylether, THF, DCM oder Toluol, oder mit wässrigen anorganischen Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat in einem organischen Lösungsmittel,

beispielsweise Methanol, Ethanol, Dioxan, DCM, THF, Diethylether oder in diesen Lösungsmittel als Gemische bei einer Temperatur von -10-120°C abgespalten wird

und

5
das entstandene Glycin-Derivat an das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin unter Verwendung von Basen, beispielsweise Natriummethanolat, TEA, DIEA oder N-Methylmorpholin, und gegebenenfalls Kupplungsreagenzien, beispielsweise EDCI, HOBt, DCC, CDI, HBTU, DMAP oder Pentafluorophenyldiphenylphosphinat, in
10 Lösungsmitteln, beispielsweise Methanol, DMF oder DCM, innerhalb einer Reaktionszeit von einer Stunde und drei Tagen gekuppelt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008957

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00 A61P25/06 A61P25/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/052864 A (PFIZER PROD INC [US]; DOW ROBERT LEE [US]; HAMMOND MARLYS [US]) 24 June 2004 (2004-06-24) siehe Beispiele 1A-127 und 1A-137 auf S. 54	1-6, 13
A	EP 0 572 863 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 8 December 1993 (1993-12-08) siehe Anspruch 1 und pharmakologische Aktivität	1-18
A	WO 03/084955 A (SOLVAY PHARM BV [NL]; DE BOER DIRK [NL]; COOLEN HEIN K A C [NL]; HESSE) 16 October 2003 (2003-10-16) siehe Anspruch 1 und pharmakologische Aktivität	1-18

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 März 2008

Date of mailing of the international search report

25/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/008957

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2004052864	A	24-06-2004	AU 2003286315 A1	30-06-2004
			BR 0317096 A	25-10-2005
			CA 2505887 A1	24-06-2004
			EP 1572662 A1	14-09-2005
			JP 2006514942 T	18-05-2006
			MX PA05005814 A	18-08-2005
			EP 0572863	A
			AU 3991693 A	09-12-1993
			CA 2097465 A1	06-12-1993
			CN 1080925 A	19-01-1994
			JP 6041132 A	15-02-1994
			NZ 247735 A	26-09-1995
WO 03084955	A	16-10-2003	AU 2003224162 A1	20-10-2003
			BR 0306148 A	19-10-2004
			CA 2462708 A1	16-10-2003
			CN 1592747 A	09-03-2005
			HK 1070356 A1	23-02-2007
			HR 20040273 A2	28-02-2005
			JP 2005525395 T	25-08-2005
			MX PA04004812 A	11-08-2004
			RU 2310656 C2	20-11-2007
			UA 77515 C2	15-12-2004
			US 2005119267 A1	02-06-2005
			ZA 200404744 A	21-09-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/008957

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00 A61P25/06 A61P25/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI. Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS. Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/052864 A (PFIZER PROD INC [US]; DOW ROBERT LEE [US]; HAMMOND MARLYS [US]) 24. Juni 2004 (2004-06-24) siehe Beispiele 1A-127 und 1A-137 auf S. 54	1-6, 13
A	EP 0 572 863 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 8. Dezember 1993 (1993-12-08) siehe Anspruch 1 und pharmakologische Aktivität	1-18
A	WO 03/084955 A (SOLVAY PHARM BV [NL]; DE BOER DIRK [NL]; COOLEN HEIN K A C [NL]; HESSE) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) siehe Anspruch 1 und pharmakologische Aktivität	1-18

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt).
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. März 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goedel, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/008957

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004052864 A	24-06-2004	AU 2003286315 A1	30-06-2004
		BR 0317096 A	25-10-2005
		CA 2505887 A1	24-06-2004
		EP 1572662 A1	14-09-2005
		JP 2006514942 T	18-05-2006
		MX PA05005814 A	18-08-2005
EP 0572863 A	08-12-1993	AU 662977 B2	21-09-1995
		AU 3991693 A	09-12-1993
		CA 2097465 A1	06-12-1993
		CN 1080925 A	19-01-1994
		JP 6041132 A	15-02-1994
		NZ 247735 A	26-09-1995
WO 03084955 A	16-10-2003	AU 2003224162 A1	20-10-2003
		BR 0306148 A	19-10-2004
		CA 2462708 A1	16-10-2003
		CN 1592747 A	09-03-2005
		HK 1070356 A1	23-02-2007
		HR 20040273 A2	28-02-2005
		JP 2005525395 T	25-08-2005
		MX PA04004812 A	11-08-2004
		RU 2310656 C2	20-11-2007
		UA 77515 C2	15-12-2004
		US 2005119267 A1	02-06-2005
		ZA 200404744 A	21-09-2005