



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 049 452 A1** 2008.05.08

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 049 452.0**

(22) Anmeldetag: **17.10.2006**

(43) Offenlegungstag: **08.05.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 13/00** (2006.01)

(71) Anmelder:  
**Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE**

(72) Erfinder:  
**Merla, Beatrix, Dr., 52078 Aachen, DE;**  
**Oberbörsch, Stefan, Dr., 52074 Aachen, DE;**  
**Kühnert, Sven, Dr., 52355 Düren, DE; Frank,**  
**Robert, Dr., 52070 Aachen, DE; Schröder,**  
**Wolfgang, Dr., 52074 Aachen, DE; Bahrenberg,**  
**Gregor, Dr., 52080 Aachen, DE; Christoph,**  
**Thomas, Dr., 52080 Aachen, DE; Schiene, Klaus,**  
**Dr., 40227 Düsseldorf, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

**US 41 88 389**

**WO 04/0 52 864 A1**

**WO 04/0 29 040 A1**

**WO 03/0 24 967 A2**

**WO 94/29 315 A1**

**JIRKOVSKY,Ivo,BAUDY,R.:A Facile, Large-Scale Preparation of 1H-Pyrrole-1- ethanamine and Syntheses of Substituted Pyrrolo[1,2-a]pyrazines and Hydro Derivatives thereof.In:Synthesis, 1581,S.481-483;;**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Substituierte Tetrahydropyrrolpiperazin-Verbindungen und deren Verwendung in Arzneimitteln**

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Tetrahydropyrroloperazin-Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

**[0002]** 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.

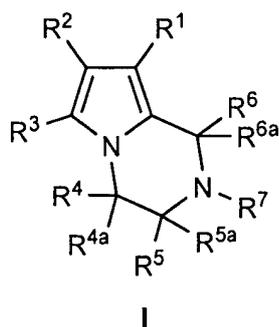
**[0003]** Ein pathophysiologisches Merkmal von chronischen Schmerzen besteht in der Überregbarkeit von Neuronen. Die neuronale Erregbarkeit wird entscheidend von der Aktivität von  $K^+$  Kanälen beeinflusst, da diese das Ruhemembranpotential der Zelle und somit die Erregbarkeitsschwelle maßgeblich 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., 2003). Dementsprechend konnte für den KCNQ2/3 Agonisten Retigabine eine analgetische Wirksamkeit in präklinischen Neuropathie- und Entzündungsschmerzmodellen nachgewiesen werden (Blackburn-Munro and Jensen, 2003; Passmore et al., 2003; Dost et al., 2004). 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., 2004), insbesondere 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, 2003), Angstzuständen (Korsgaard et al., 2005), Epilepsie (Wickenden et al., 2004) und Harninkontinenz (Streng et al., 2004).

**[0004]** Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere als pharmakologische Wirkstoffe in Arzneimitteln eignen, vorzugsweise in Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch KCNQ2/3  $K^+$  Kanäle vermittelt werden.

**[0005]** Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass substituierte Tetrahydropyrroloperazin-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.

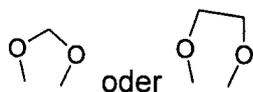
**[0006]** Aus der Literatur sowie aus Datenbanken sind bereits substituierte Tetrahydropyrroloperazine bekannt. So werden in US 4,188,389 Tetrahydropyrroloperazine offenbart, die sich zur Behandlung von Depressionen eignen. WO 2003024967 offenbart Tetrahydropyrroloperazine, die einen (C=Z)- $NH_2$ -Substituenten an  $R^3$  tragen und geeignet sind zur Behandlung von Krebs. Weiterhin werden Tetrahydropyrroloperazine ohne Angaben von biologischer Aktivität in Datenbanken aufgeführt, beispielsweise bei CAS.

**[0007]** Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher substituierte Tetrahydropyrroloperazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

$R^1$ ,  $R^2$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NH\text{Aryl}$ ;  $NH\text{-Alkylaryl}$ ;  $NH\text{-Heteroaryl}$ ;  $NO_2$ , 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,  $NHCO\text{Aryl}$ ;  $NHCOC_{1-6}$ -Alkyl,  $CO_2H$ ,  $CH_2SO_2\text{-Phenyl}$ ,  $CO_2-C_{1-6}$ -Alkyl,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , Benzyl, 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



bedeuten;

$R^4$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NO_2$ , 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;

$R^6$  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;

$R^7$  für  $CH_2C(=O)R^8$ ;  $(C=O)(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ;  $C(=O)(CH_2)_n(C=O)R^8$ ;  $(CH_2)_pR^{12}$ ;  $C(=O)R^{13}$ ;

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

p für 1, 2, 3 oder 4 steht

$R^8$   $C_{1-6}$ -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;  $NR^9R^{10}$ ; bedeutet;

$R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für 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;  $C(=O)R^{20}$ ;  $SO_2R^{13}$ ; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  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 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;

$R^{12}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, jeweils 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, 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 verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, 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;  $NR^{21}R^{22}$ ; oder über eine  $C_{1-5}$ -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, 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  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet

Mit der Maßgabe, dass wenn  $R^1$ - $R^5$  für H stehen und  $R^6$  Methyl, Ethyl, Cycloalkyl oder Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl oder Alkoxy substituiert, bedeutet,  $R^7$  nicht Alkyl, Cycloalkyl, 2-(Indol-3-yl)ethyl; über eine  $C_{1-5}$ -Alkylkette verknüpftes Phenyl; oder über  $C(=O)$  verknüpftes Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl, Cl,  $NO_2$ ;  $SO_2NMe_2$ ,  $CF_3$ , Alkylsulfanyl oder Alkoxy; oder über  $C(=O)$  verknüpftes Furyl; bedeutet;

wenn  $R^1$ - $R^5$  für H stehen und  $R^6$  Ethyl und p 1 bedeutet,  $R^7$  nicht 1-Ethyl-2-(methylthio)-1H-imidazolyl sein kann wenn  $R^3$  Phenyl und p 1 bedeutet,  $R^7$  nicht 2,4-Pyrimidindiamin bedeutet

wenn  $R^1$ - $R^5$  für H stehen, p 2 und  $R^6$   $CH_3$  bedeutet,  $R^7$  nicht Imidazolyl 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.

**[0008]** Im Zusammenhang mit „Phenyl“, „Phenylxy“, „Benzyl“, „Benzyloxy“, „Alkylaryl“ umfasst der Begriff jeweils die unsubstituierte Struktur als auch die durch F, Cl, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> und CH<sub>3</sub> substituierte Struktur.

**[0009]** Die Ausdrücke „C<sub>1-3</sub>-Alkyl“, „C<sub>1-5</sub>-Alkyl“ und „C<sub>1-6</sub>-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. C<sub>1-3</sub>-Alkanyle, C<sub>2-3</sub>-Alkenyle und C<sub>2-3</sub>-Alkinyle bzw. C<sub>1-5</sub>-Alkanyle, C<sub>2-5</sub>-Alkenyle und C<sub>2-5</sub>-Alkinyle bzw. C<sub>1-6</sub>-Alkanyle, C<sub>2-6</sub>-Alkenyle und C<sub>2-6</sub>-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 (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl und Hexinyl umfasst. Besonders vorteilhaft sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

**[0010]** Der Ausdruck "Cycloalkyl" oder "C<sub>3-8</sub>-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. In Bezug auf Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft ist C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl enthält.

**[0011]** Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, 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.

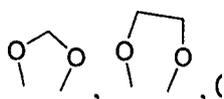
**[0012]** Der Ausdruck „Heteroaryl“ steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein 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 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, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl 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.

**[0013]** Die Ausdrücke "über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl" und "über C<sub>1-5</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C<sub>1-3</sub>-Alkyl und Aryl bzw. Heteroaryl bzw. Cycloalkyl die oben definierten Bedeutungen haben und der Aryl- bzw. Heteroaryl- bzw. Cycloalkyl-Rest über eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-Gruppe oder eine C<sub>1-5</sub>-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 ist. Besonders vorteilhaft im Sinne dieser Erfindung ist Phenyl, Benzyl und Phenethyl.

**[0014]** Im Zusammenhang mit "Alkyl" und „Cycloalkyl“ versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, S-Benzyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-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  $\text{CF}_3$  oder  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ . Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen.

**[0015]** 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,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH}$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH, S- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , OH, O- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , O- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{-Aryl}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{-N-Morpholin}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{-Piperidin}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{-Pyrrolidin}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{-Piperazin}$ ;  $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NHCOC}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{-Phenyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,

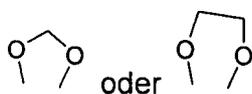


$\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , Pyrolidiny, Piperidiny, Morpholiny, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen, wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann, jedoch nicht mit einem weiteren Aryl- oder Heteroarylring. Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" oder „Heteroaryl“ sind bevorzugte Substituenten F, Cl,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$  und  $\text{CH}_3$ .

**[0016]** 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 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-dihydro-1λ<sup>6</sup>-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.

**[0017]** Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind substituierte Tetrahydropyrrolpiperazi-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander für Wasserstoff,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH}$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH})_2$ ,  $\text{NH-Aryl}$ ;  $\text{NH-Alkylaryl}$ ;  $\text{NH-Heteroaryl}$ ;  $\text{NO}_2$ , SH, S- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , OH, O- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , O- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NHCOAryl}$ ;  $\text{NHCOC}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{-Phenyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , Benzyloxy, Morpholiny, Pyrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  oder  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  einen Ring bilden und gemeinsam



bedeuten;

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, -CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH, S- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , S-Benzyl, O- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , OH, O- $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OH}$ , O-Benzyl,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder Benzyl stehen;

$\text{R}^6$  für  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine  $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ kette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

$\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{5a}$  und  $\text{R}^{6a}$  unabhängig voneinander für H oder  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$  stehen;

$\text{R}^7$  für  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ;  $(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ;  $\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$ ;  $(\text{CH}_2)_p\text{R}^{12}$ ;  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ;

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

p für 1, 2, 3 oder 4 steht

$\text{R}^8$   $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ , gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder  $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ , jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>20</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> stehen, wobei R<sup>14</sup> H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R<sup>12</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>13</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>20</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet

Mit der Maßgabe, dass wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen und R<sup>6</sup> Methyl, Ethyl, Cycloalkyl oder Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl oder Alkoxy substituiert, bedeutet, R<sup>7</sup> nicht Alkyl, Cycloalkyl, 2-(Indol-3-yl)ethyl; über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Phenyl; oder über C(=O) verknüpftes Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl, Cl, NO<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Alkylsulfanyl oder Alkoxy; oder über C(=O) verknüpftes Furyl; bedeutet;

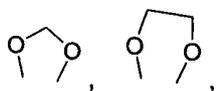
wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen und R<sup>6</sup> Ethyl und p 1 bedeutet, R<sup>7</sup> nicht 1-Ethyl-2-(methylthio)-1H-imidazolyl sein kann wenn R<sup>3</sup> Phenyl und p 1 bedeutet, R<sup>7</sup> nicht 2,4-Pyrimidindiamin bedeutet

wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen, p 2 und R<sup>6</sup> CH<sub>3</sub> bedeutet, R<sup>7</sup> nicht Imidazolyl bedeutet;

worin

"Alkyl substituiert" und „Cycloalkyl substituiert“ für die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, S-Benzyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht

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<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C(=O)-Aryl; C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl; C(=O)-N-Morpholin; C(=O)-Piperidin; (C=O)-Pyrrolidin; (C=O)-Piperazin; NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHCOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-Phenyl, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,



C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl;

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.

**[0018]** Besonders bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, stehen, insbesondere für H.

**[0019]** Besonders bevorzugt sind auch substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, insbesondere H, stehen.

**[0020]** Weiterhin besonders bevorzugt sind auch substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>6</sup> für Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, iso-Butyl; Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Purinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyll, Oxadiazolyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Benzyl oder Phenethyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; insbesondere für Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, iso-Butyl; Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

**[0021]** Vorzugsweise bedeuten die Reste R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> und R<sup>6a</sup> Wasserstoff.

**[0022]** Besonders bevorzugt sind darüber hinaus substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>7</sup> für CH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>8</sup>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C=O)R<sup>8</sup>; C(=O)R<sup>13</sup>; steht, vorzugsweise R<sup>7</sup> für CH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>8</sup>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C=O)R<sup>8</sup>; steht, insbesondere R<sup>7</sup> für (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C=O)R<sup>8</sup>; steht.

**[0023]** Besonders bevorzugt sind darüber hinaus substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>7</sup> für (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> steht und R<sup>12</sup> Furyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet, vorzugsweise substituiert mit C(=O)-Aryl; C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl; C(=O)-N-Morpholin; C(=O)-Piperidin; (C=O)-Pyrrolidin; (C=O)-Piperazin;

**[0024]** Weiterhin besonders bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>8</sup> NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet.

**[0025]** Besonders bevorzugt sind auch substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine der allgemeinen Formel I, worin R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt und unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>20</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; wobei nur einer der Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> H bedeutet; oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> stehen, insbesondere R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander H, Benzyl, Methyl, Ethyl, iso-Propyl, n-Propyl, iso-Butyl, n-Butyl, tert-Butyl, sec-Butyl, Cyclopropyl, Methylpyridyl, Methylfuranlyl, Ethylpiperidyl; oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> stehen.

**[0026]** Am meisten bevorzugt sind substituierte Tetrahydropyrrolpiperazine 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 [1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-o-tolyl-methanon
- 4 N-sec-Butyl-2-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid
- 5 N-Cyclopropyl-3-[1-(3-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid
- 6 4-Oxo-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid
- 7 3-{2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1,1-dimethyl-harnstoff
- 8 4-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-4-oxo-butylamid
- 9 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
- 10 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
- 11 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
- 12 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
- 13 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

- 14 3-tert-Butyl-1-isopropyl-1-[2-oxo-2-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 15 N-Cyclopropyl-N-[2-(1-furan-3-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-benzamid
- 16 Cyclopropancarbonsäure-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isopropyl-amid
- 17 1-Cyclopropyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-3-isopropyl-harnstoff
- 18 1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-ethanon
- 19 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-flu-  
or-phenyl)-methanon
- 20 Furan-2-carbonsäure-cyclopropyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]py-  
razin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 21 [1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon
- 22 N-tert-Butyl-N-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-isobutyra-  
mid
- 23 N-Cyclopropyl-N-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isobutyramid
- 24 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-me-  
thanone
- 25 2-(1-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)ben-  
zyl)acetamid
- 26 1-Ethyl-3,3-dimethyl-1-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 27 Chinolin-8-sulfonsäure-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-ethyl-amid
- 28 N-Cyclopropyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 29 Cyclopropancarbonsäure-tert-butyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-ethyl]-amid
- 30 Furan-2-carbonsäure-tert-butyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 31 (3-fluor-phenyl)-(1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon
- 32 2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-piperidin-1-yl-ethanon
- 33 1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-propan-1,3-dion
- 34 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-thio-  
phen-2-yl-methanon
- 35 2-Phenyl-cyclopropancarbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrro-  
lo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 36 5-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbon-  
säure-isopropylamid
- 37 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-flu-  
or-phenyl)-methanon
- 38 [1-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon
- 39 N-(4-fluor-phenyl)-4-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-4-oxo-butyramid
- 40 [1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-furan-2-yl-methanon
- 41 N-Ethyl-N-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-butyramid
- 42 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon
- 43 N-(1,2-Dimethyl-propyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 44 N-sec-Butyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 45 (4-fluor-phenyl)-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon
- 46 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon
- 47 N-{2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-N-ethyl-isobutyramid
- 48 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-fu-  
ran-2-yl-methanon
- 49 (3-fluor-phenyl)-[1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
- 50 (3-fluor-phenyl)-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon

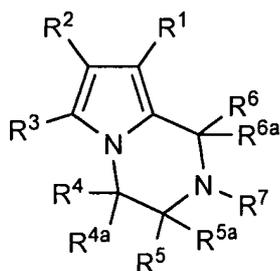
- 51 4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-pyridin-4-ylmethyl-butynamid
- 52 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon
- 53 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-thiophen-2-yl-methanon
- 54 Furan-2-carbonsäure-isopropyl-{2-[1-(4-isopropyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 55 1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-morpholin-4-yl-propan-1,3-dion
- 56 2-(1-p-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid
- 57 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
- 58 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-o-tolyl-methanon
- 59 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-fluor-phenyl)-methanon
- 60 N-Pyridin-3-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 61 2-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-acetamid
- 62 5-[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid isopropylamid
- 63 Cyclopentyl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
- 64 N-Benzyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 65 N-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid
- 66 4-[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-4-oxo-butynamid
- 67 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 68 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
- 69 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid
- 70 5-[1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure-phenethyl-amid
- 71 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
- 72 N-Phenethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 73 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid
- 74 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
- 75 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid
- 76 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
- 77 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 78 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid
- 79 2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid
- 80 [1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluorphenyl)-methanon
- 81 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(4-fluor-benzyl)-acetamid
- 82 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
- 83 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 84 N-Cyclohexyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 85 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon
- 86 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(1,2-dimethyl-propyl)-acetamid
- 87 N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 88 5-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure-cyclopropylamid

- 89 5-(1-m-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl)-furan-2-carbonsäure-isobutyl-amid
- 90 N-(4-fluor-phenyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 91 Furan-2-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 92 2-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid
- 93 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-acetamid
- 94 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid
- 95 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 96 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-fluor-phenyl)-methanon
- 97 2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- 98 2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 99 2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethanon
- 100 N-(2,4-Dichlorphenethyl)-2-(1-(3,4-dichlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)acetamid
- 101 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
- 102 (1-(4-fluorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)(o-tolyl)methanon

**[0027]** Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindungen sowie jeweils die entsprechenden Säuren, Basen, Salze und Solvate eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

**[0028]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Arzneimittel enthaltend wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die Reste R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, sowie ggf. einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe.

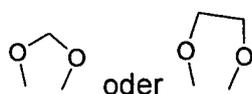
**[0029]** Diese erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich zur Beeinflussung von KCNQ2/3-Kanälen und üben insbesondere eine agonistische Wirkung aus. Dies bezieht sich auch auf Verbindungen, deren Struktur zwar bereits bekannt, deren Eignung als Arzneimittel jedoch unbekannt ist. Gegenstand der Erfindung sind daher auch Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I,



I

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NHAr<sub>1</sub>; NH-Alkylaryl; NH-Heteroaryl; NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHCOAr<sub>1</sub>; NHCOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-Phenyl, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Benzyloxy, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> einen Ring bilden und gemeinsam



bedeuten;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, S-Benzyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, O-Benzyl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Benzyl stehen;

R<sup>6</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> und R<sup>6a</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>7</sup> für C(=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; C(=S)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> steht,

wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander H; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

und R<sup>17</sup> Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>20</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> stehen,

wobei R<sup>14</sup> H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

mit der Maßgabe, dass wenn R<sup>6</sup> Isopropyl und R<sup>7</sup> C(=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> bedeutet, R<sup>15</sup> oder R<sup>16</sup> nicht 2-Methyl-5-methyl-cyclohexyl bedeutet, während der andere von beiden H 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.

**[0030]** Bevorzugt sind Arzneimittel der allgemeinen Formel I, worin die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die in den oben offenbarten Vorzugsbereichen angegebene Bedeutung haben.

**[0031]** Besonders bevorzugt sind Arzneimittel aus der oben genannten Gruppe und aus der Gruppe

103	2-(4-chlor-benzensulfonyl)-1-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin
104	2-(4-tert-Butyl-benzensulfonyl)-1-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin
105	1-(3-fluorphenyl)-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
106	1-(3-fluorphenyl)-2-(mesitylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazino
107	1-(3-fluorphenyl)-2-(naphthalen-1-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
108	1-(3-fluorphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
109	1-(3-fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
110	1-(3-fluorphenyl)-2-(naphthalen-2-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
111	1-(3-fluorphenyl)-2-(styrylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
112	N-(4-(1-(3-fluorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-ylsulfonyl)phenyl)acetamid
113	1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-carboxylic acid tert-butylamid

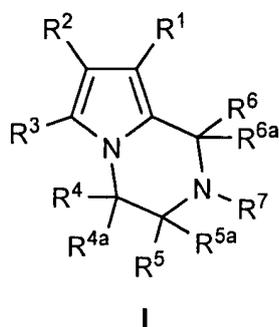
in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

**[0032]** Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch KCNQ2/3-Kanäle vermittelt werden.

**[0033]** 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 Harninkontinenz.

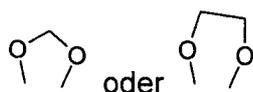
Besonders bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von Schmerz, ganz besonders bevorzugt von chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz, inflammatorischem Schmerz und muskulärem Schmerz.

**[0034]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von substituierten Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

$R^1$ ,  $R^2$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NH\text{Aryl}$ ;  $NH\text{-Alkylaryl}$ ;  $NH\text{-Heteroaryl}$ ;  $NO_2$ , SH,  $S-C_{1-6}$ -Alkyl, OH,  $O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $O-C_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$ ,  $C(=O)C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $NHSO_2C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $NHCO\text{Aryl}$ ;  $NHCOC_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $CO_2H$ ,  $CH_2SO_2\text{-Phenyl}$ ,  $CO_2-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , Benzyloxy, 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



bedeuten;

$R^4$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NO_2$ , SH,  $S-C_{1-6}$ -Alkyl, S-Benzyl,  $O-C_{1-6}$ -Alkyl, OH,  $O-C_{1-6}$ -Alkyl-OH, O-Benzyl,  $C(=O)C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2-C_{1-6}\text{-Alkyl}$  oder Benzyl stehen;

$R^6$  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;

$R^7$  für  $CH_2C(=O)R^8$ ;  $(C=O)(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ;  $C(=O)(CH_2)_n(C=O)R^8$ ;  $(CH_2)_pR^{12}$ ;  $C(=O)R^{13}$ ;  $C(=S)R^{13}$ ;  $C(=O)NR^{15}R^{16}$ ;  $C(=S)NR^{15}R^{16}$ ;  $SO_2R^{17}$

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

p für 1, 2, 3 oder 4 steht

$R^8$   $C_{1-6}$ -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;  $NR^9R^{10}$ ; bedeutet;

$R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für 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;  $C(=O)R^{20}$ ;  $SO_2R^{13}$ ; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  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 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;

$R^{12}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, jeweils 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, bedeutet;

$R^{13}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehr-

fach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

wobei R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> unabhängig voneinander H; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

und R<sup>17</sup> Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet;

R<sup>20</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, 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,

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, Angstzuständen und Harninkontinenz.

**[0035]** Bevorzugt sind Arzneimittel der allgemeinen Formel I, worin die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup> die in den oben offenbarten Vorzugsbereichen angegebene Bedeutung haben.

**[0036]** Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen aus den oben genannten Gruppen und aus der Gruppe

- |     |  |
|-----|--|
| 114 | 1-(1-Thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-pentan-1-thion                 |
| 115 | (2-Methoxy-phenyl)-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon |
| 116 | Cyclopentyl-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon        |
| 117 | Furan-2-yl-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon         |
| 118 | Cyclopentyl-(1-o-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon                   |

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, Angstzuständen und Harninkontinenz.

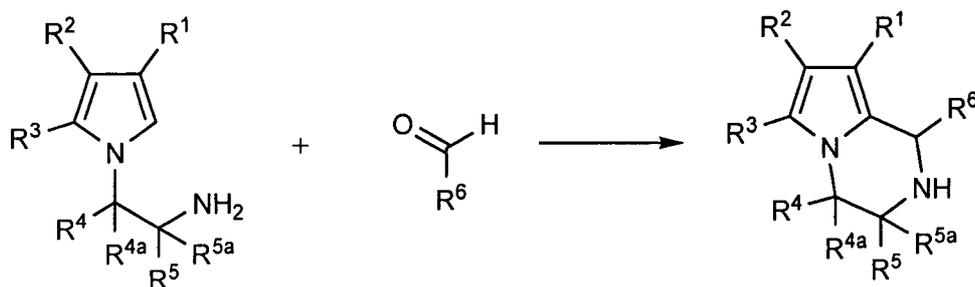
**[0037]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die zumindest teilweise durch KCNQ2/3-Kanäle vermittelt werden.

**[0038]** Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolo-piperazin-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, Angstzuständen und Harninkontinenz.

**[0039]** Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindung sowie ggf. eines oder mehrerer pharmazeutisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, ganz besonders bevorzugt von chronischem Schmerz, neuropathischem Schmerz, inflammatorischem Schmerz und muskulärem Schmerz.

**[0040]** Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungs-

gemäß substituierten Tetrahydropyrrolopyrazin-Verbindungen, Die in den vorstehend beschriebenen Umsetzungen zum Einsatz kommenden Chemikalien und Reaktionskomponenten sind käuflich erhältlich oder können jeweils nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

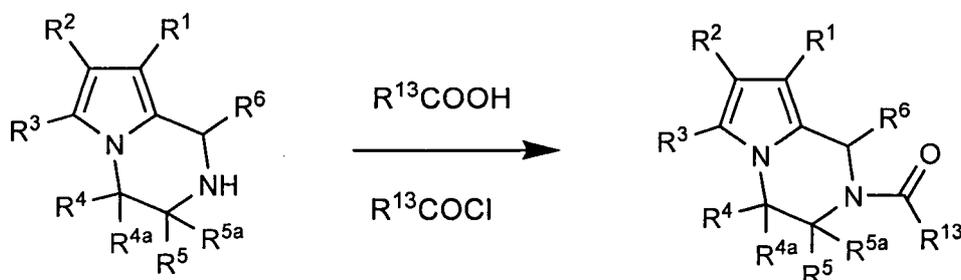


**[0041]** Dabei wird eine Lösung des gegebenenfalls substituierten 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamins und des Aldehyds der allgemeinen Formel  $R^6C(=O)H$

- in einer organischen Säure, beispielsweise Essigsäure, 6–48 h bei Raumtemperatur gerührt oder
- 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 oder
- in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Toluol, Benzol oder DCM, mit Benzotriazol und einer Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider refluxiert werden.

**[0042]** 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 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.

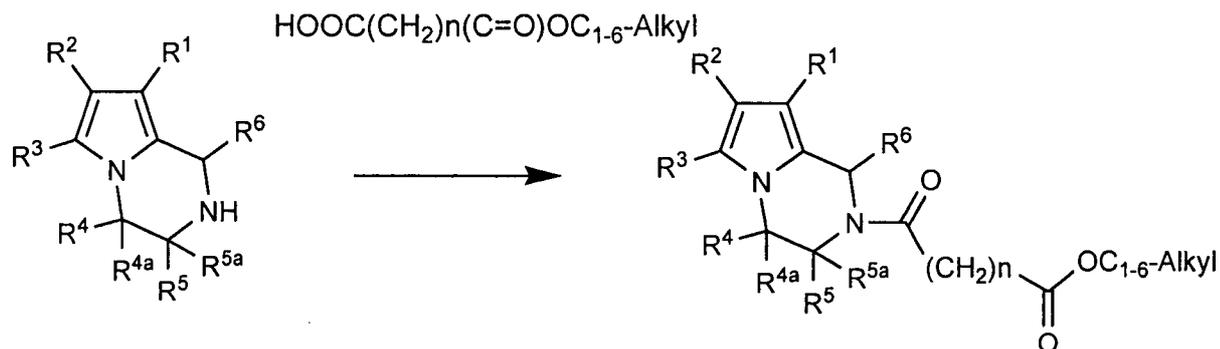
Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazine mit  $R^7 = C(=O)R^{13}$



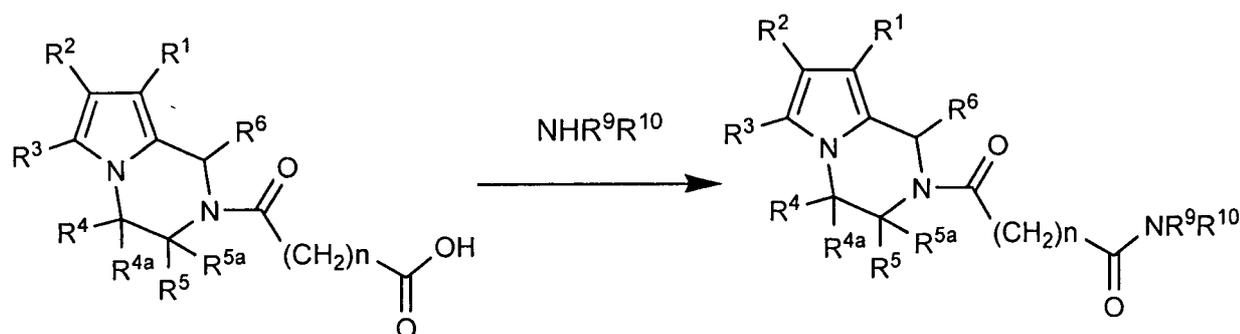
**[0043]** Bei Raumtemperatur wird die Säure der allgemeinen Formel  $R^{13}COOH$  unter Zusatz einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Tetrahydropyrrolopyrazin in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei 0–100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C umgesetzt.

**[0044]** 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  $R^{13}(CO)Cl$  bei einer Temperatur von 0–100°C, vorzugsweise 20°C bis 80°C umgesetzt.

**[0045]** Nach beendeter Reaktion kann mit einer Lösung einer anorganischen Base, beispielsweise Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid basisch gestellt werden. Anschließend kann die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und eingengt werden. Zur Aufreinigung können geeignete Scavenger-Harze verwendet werden, oder nach Zugabe eines geeigneten Lösungsmittels, wie beispielsweise DCM, Chloroform, Ethylacetat oder Diethylether sauer extrahiert werden.

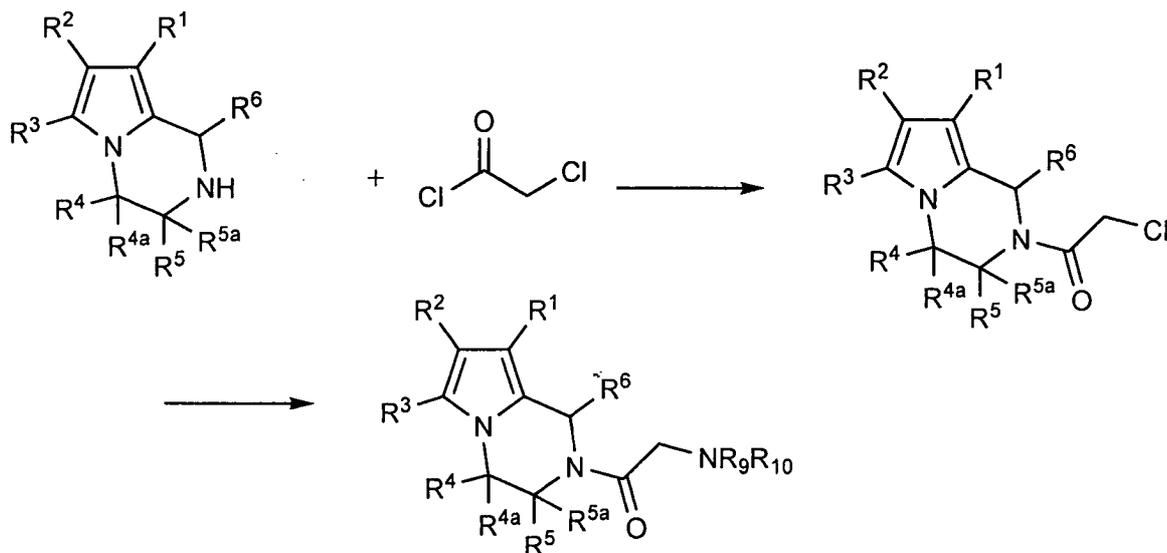
Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazine mit  $R^7 = C(=O)(CH_2)_n(C=O)R^8$ 

**[0046]** 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, umgesetzt. Die Schutzgruppe  $C_{1-6}\text{-Alkyl}$  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.



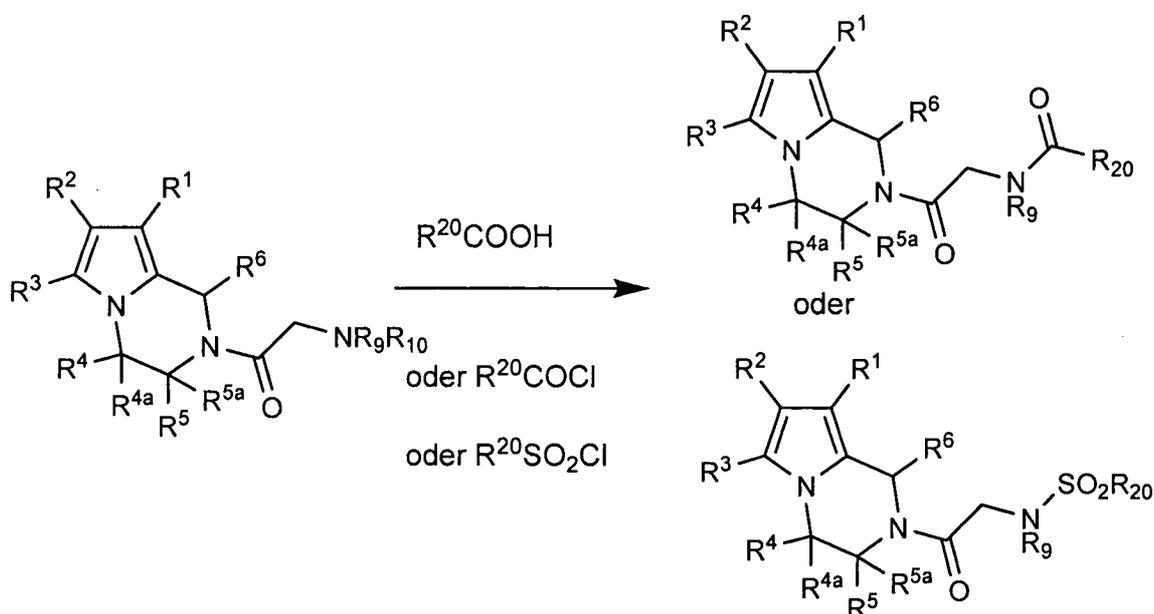
**[0047]** Das hergestellte Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure-Derivat wird unter Zusatz einer einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden 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  $R^7 = C(=O)(CH_2)_n(C=O)NR^9R^{10}$  bedeutet.

**[0048]** 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.

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

**[0049]** Das Tetrahydropyrrolopyrazin wird unter Zusatz einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, mit Chloressigsäurechlorid 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.

## Acylierung der monoalkylierten Amine

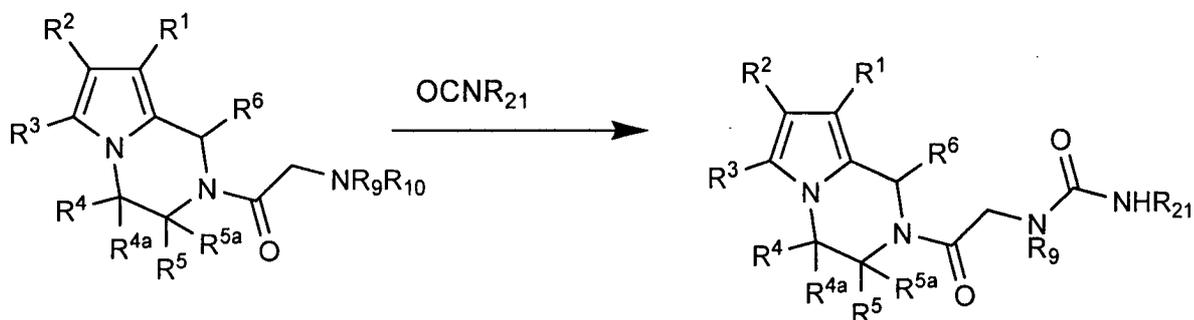


**[0050]** Bei Raumtemperatur wird die Säure der allgemeinen Formel  $R^{20}COOH$  unter Zusatz einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Tetrahydropyrrolopyrazin in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei 0–100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C umgesetzt.

**[0051]** Alternativ wird ein Tetrahydropyrrolopyrazin unter Zusatz einer Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Diisopropylamin, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE oder

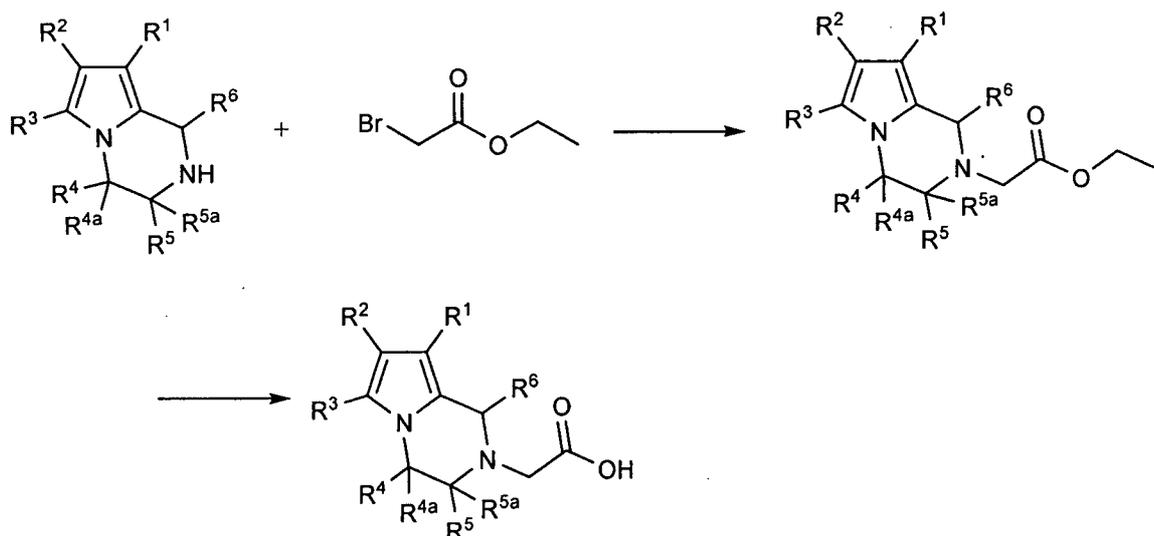
DCM, mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel  $R^{20}(CO)Cl$  oder  $R^{20}SO_2Cl$  bei einer Temperatur von  $0-100^\circ C$ , vorzugsweise  $20^\circ C$  bis  $80^\circ C$  umgesetzt.

#### Harnstoffe der monoalkylierten Amine



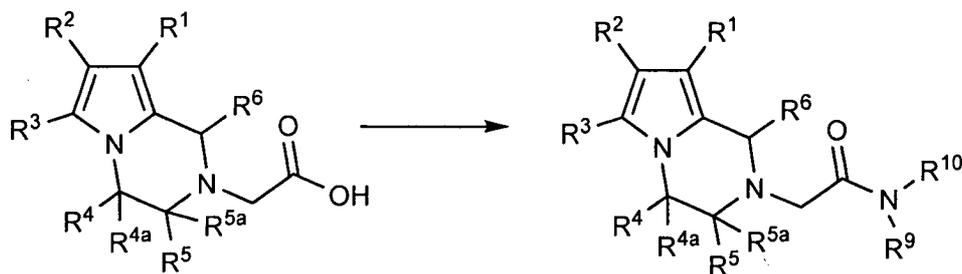
**[0052]** Das entsprechende Tetrahydropyrrolopyrazin ( $R^{10} = H$ ) wird in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE, DCM, Chloroform, Benzol, Toluol, Ethanol, Aceton, Diethylether, Petrolether, Dioxan oder THF mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel  $OCNR^{21}$  bei einer Temperatur von  $20^\circ C$  bis  $110^\circ C$  zu Verbindungen umgesetzt, bei denen  $R^7 C(=O)CH_2N(C=O)NHR^{21}$  bedeutet, umgesetzt.

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



**[0053]** 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, Natriumethanolat, Kalium-tert. Butylat, Natriumamid, Natriumhydrid, Triethylamin oder Diisopropylethylamin mit Bromessigsäureethylester bei  $20^\circ C$  bis  $160^\circ C$  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  $-10-120^\circ C$  abgespalten werden.

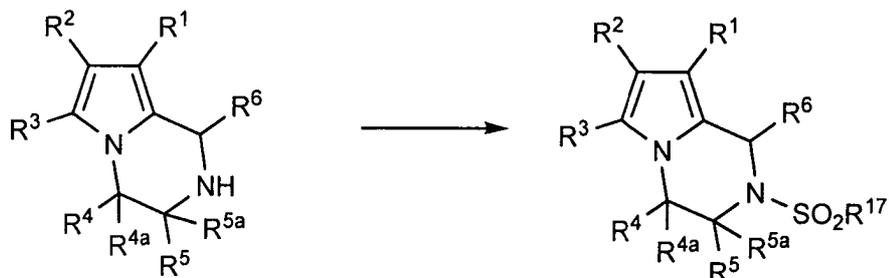
#### Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen $R^7 = CH_2(C=O)NR^9R^{10}$ bedeutet



**[0054]** Das Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure-Derivat kann unter Zusatz einer einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem entsprechenden Amin  $\text{NHR}^9\text{R}^{10}$  in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei 0–100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C zu Verbindungen umgesetzt werden, bei denen  $\text{R}^7 = \text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$  bedeutet.

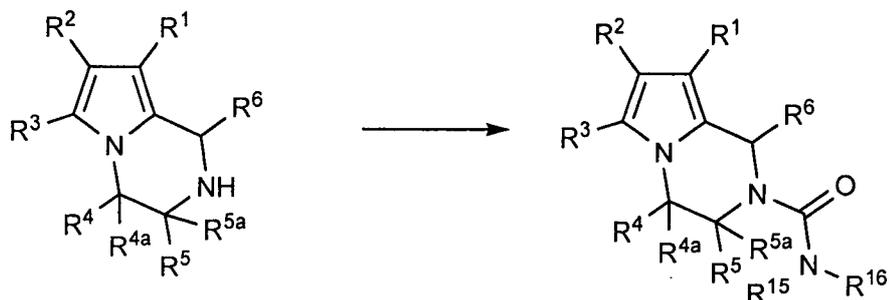
**[0055]** Zur Herstellung von Verbindungen, bei denen  $\text{R}^7 = \text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$  bedeutet, wird die entsprechende Reaktion mit  $\text{NH}_3$  in Dioxan durchgeführt.

Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen  $\text{R}^7 \text{SO}_2\text{R}^{17}$  bedeutet



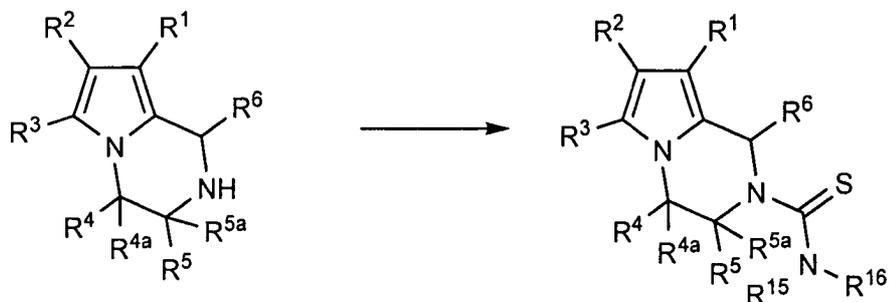
**[0056]** Zur Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen  $\text{R}^7 \text{SO}_2\text{R}^{17}$  bedeutet, wird ein Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivat unter Zusatz einer organischen Base, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin oder Pyridin, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie DCE oder DCM mit einem Sulfonsäurechlorid, bei einer Temperatur von +20°C bis +100° umgesetzt.

Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen  $\text{R}^7 \text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  bedeutet



**[0057]** Zur Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen  $\text{R}^7 \text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  bedeutet, wird ein entsprechendes Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivat in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE, DCM, Chloroform, Benzol, Toluol, Ethanol, Aceton, Diethylether, Petrolether, Dioxan oder THF gelöst und mit einem entsprechenden Isocyanat bei einer Temperatur von +20°C bis +110°C umgesetzt.

Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen  $\text{R}^7 \text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  bedeutet



**[0058]** Zur Herstellung von Tetrahydropyrrolopyrazinen, bei denen  $\text{R}^7 \text{C}(\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  bedeutet, wird ein entsprechendes Tetrahydropyrrolopyrazin-Derivat in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCE, DCM, Chloroform, Benzol, Toluol, Ethanol, Aceton, Diethylether, Petrolether, Dioxan oder THF gelöst und mit einem entsprechenden Isothiocyanat bei einer Temperatur von +20°C bis +110°C umgesetzt.

**[0059]** 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.

**[0060]** 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.

**[0061]** Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-Verbindungen können sowohl in Form ihrer freien Basen, ihrer freien Säuren wie auch jeweils in Form entsprechender Salze, insbesondere physiologisch verträglicher Salze, isoliert werden.

**[0062]** Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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, Apfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in die entsprechenden Salze, vorzugsweise physiologisch verträglichen Salze, überführt werden.

**[0063]** Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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.

**[0064]** Entsprechend können die freien Säuren der erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-Rest steht, genannt.

**[0065]** Die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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.

**[0066]** Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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.

**[0067]** 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 Tetrahydropyrrolpiperazin-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, Konservierungsmitteln, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

**[0068]** 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.

**[0069]** Die in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel zum Einsatz kommenden substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die jeweilige erfindungsgemäße substituierte Tetrahydropyrrolpiperazin-Verbindung auch verzögert freisetzen.

**[0070]** 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, Esston, 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.

**[0071]** Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydropyrrolpiperazin-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.

**[0072]** Im Folgenden wird die Erfindung mit Hilfe einiger Beispiele erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

#### Beispiele

**[0073]** In den Beispielen bedeuten die Reste  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  und  $R^{6a}$  jeweils H.

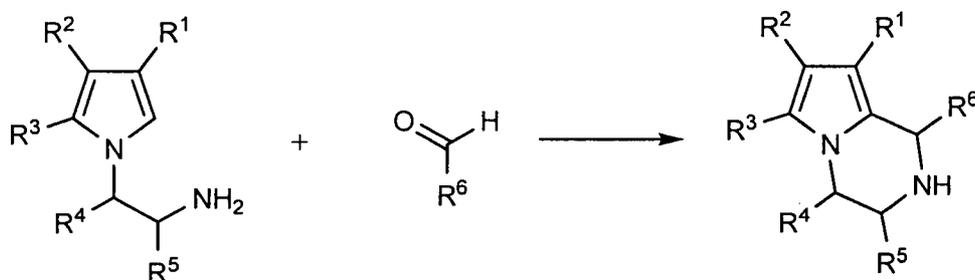
#### Synthese von 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamin

**[0074]** Zu einer Lösung von Pyrrol (0,06 mol) in Acetonitril (33 ml) wurden NaOH (9,4 g; 0,23 mol) und Tetra-butylammonium Hydrogensulfat (0,8 g; 2,36 mmol) gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 2-Chlorethylamin Hydrochlorid (8,2 g; 0,07 mol) wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem 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.

#### 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamin ( $R^1, R^2, R^3, R^4 = H$ ) AA1

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 2,95–3,15 (m, 1H) 3,89–4,00 (m, 1H) 6,12–6,21 (m, 1H) 6,64–6,73 (m, 1H)

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



#### Methode A

**[0075]** 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  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

**[0076]** Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  oder durch waschen mit 2-Propanol oder durch kristallisieren mit 2-Propanol/n-Hexan.

## Methode B

**[0077]** 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  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt.

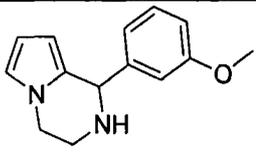
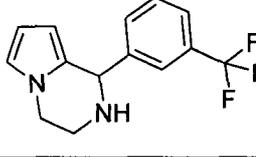
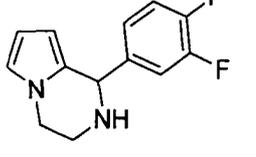
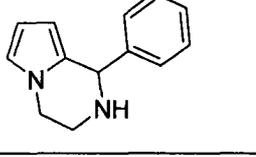
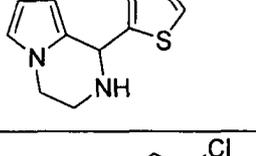
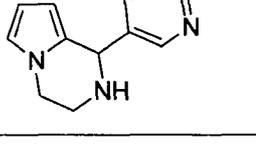
**[0078]** Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$

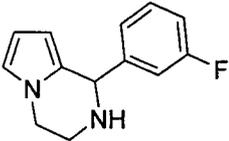
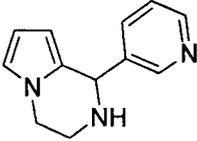
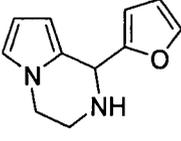
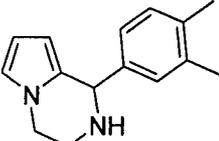
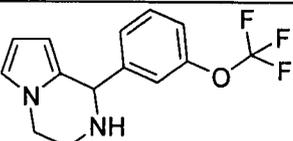
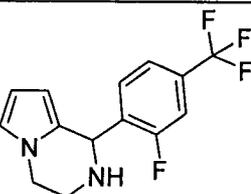
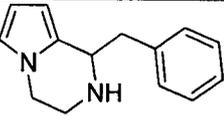
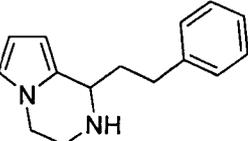
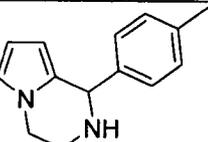
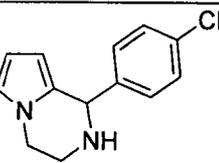
## Methode C

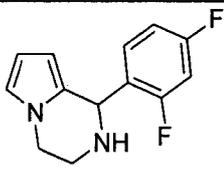
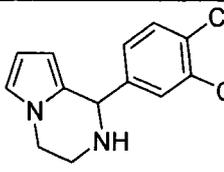
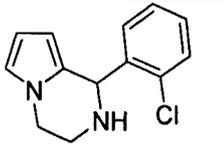
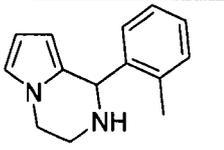
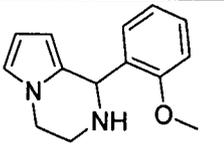
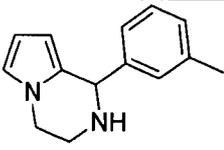
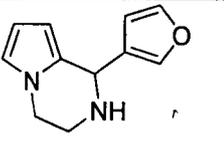
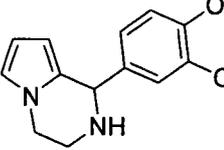
**[0079]** Eine Lösung des 2-(1H-pyrrol-1-yl)ethanamins (0,05 mol) und des entsprechenden Aldehyds (0,05 mol) in Toluol (25 ml) wurden mit Benzotriazol (0,05 mol) und p-Toluolsulfonsäure (0,1 g) versetzt und am Wasserabscheider refluxiert. Nach beendeter Reaktion wurde mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt.

**[0080]** Die Reinigung, falls nötig erfolgte säulenchromatographisch an neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$

**[0081]** Zur Synthese der Beispiolverbindungen wurden die folgenden Tetrahydropyrrolopyrazine verwendet:

A1	1-(3-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A2	1-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A3	1-(3,4-Difluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A4	1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A5	1-(Thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A6	1-(6-Chloropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	

A7	1-(3-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A8	1-(Pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A9	1-(Furan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A10	1-(3,4-Dimethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A11	1-(3-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A12	1-(2-Fluor-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A13	1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A14	1-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A15	1-p-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A16	1-(4-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	

A17	1-(4-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A18	1-(2,4-Difluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A19	1-(2-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A20	1-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A21	1-(2-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A22	1-o-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A23	1-(2-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A24	1-m-Tolyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A25	1-(Furan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A26	1-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	

A27	1-(3-Chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A28	1-(4-Isopropylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A29	1-(4-Nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A30	1-Propyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A31	1-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A32	1-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A33	1-(4-Methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A34	1-Ethyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	
A35	1-Isopropyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	

1-(3-Methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3\text{-Methoxyphenyl}$ ) A1

#### Methode B

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,14–3,49 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,91–4,20 (m, 2H); 5,06 (s, 1H); 5,47–5,72 (m, 1H); 6,07–6,13 (m, 1H); 6,58 (t,  $J = 2,01$  Hz, 1H); 6,78–6,88 (m, 1H); 6,93–7,02 (m, 2H); 7,24 (t,  $J = 7,78$  Hz, 1H).

1-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3$ -Trifluormethylphenyl) A2

Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 8:2

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3,23–3,43 (m, 2H); 3,89–4,21 (m, 2H); 5,15 (s, 1H); 5,53 (dd,  $J = 3,26, 1,76$  Hz, 1H); 6,07–6,17 (m, 1H); 6,57–6,66 (m, 1H); 7,38–7,50 (m, 1H); 7,58 (dd,  $J = 14,81, 7,78$  Hz, 2H); 7,70 (s, 1H).

1-(3,4-Difluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3,4$ -Difluorophenyl) A3

Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 95:5

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3,17–3,40 (m, 2H) 3,89–4,15 (m, 2H) 5,05 (br, s., 1H) 5,52–5,57 (m, 1H) 6,08–6,15 (m, 1H) 6,57–6,63 (m, 1H) 7,08–7,17 (m, 2H) 7,21–7,29 (m, 1H)

1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = Phenyl$ ) A4

Methode A

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 8:2

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,82 (s, 1H) 3,05–3,61 (m, 2H) 3,81–4,35 (m, 2H) 5,08 (s, 1H) 5,55 (d,  $J = 3,51$  Hz, 1H) 6,11 (t,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 6,60 (t,  $J = 2,01$  Hz, 1H) 7,19–7,48 (m, 5H).

1-(Thiophen-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 2$ -Thiophen) A5

Methode B

Laufmittel: Hexan

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,95 (br, s., 1H) 3,23 (ddd,  $J = 13,05, 8,53, 4,52$  Hz, 1H) 3,30–3,42 (m, 1H) 3,87–3,98 (m, 1H) 3,98–4,07 (m, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,82 (dd,  $J = 3,26, 1,76$  Hz, 1H) 6,10–6,17 (m, 1H) 6,52–6,63 (m, 1H) 6,95 (dd,  $J = 5,02, 3,51$  Hz, 1H) 7,04 (d,  $J = 3,01$  Hz, 1H) 7,24 (dd,  $J = 5,02, 1,51$  Hz, 1H)

1-(6-Chloropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 6$ -Chloropyridin-3-yl) A6

Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 8:2

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 2,18 (s, 1H) 3,04–3,45 (m, 2H) 3,89–4,18 (m, 2H) 5,11 (s, 1H) 5,51 (d,  $J = 3,51$  Hz, 1H) 6,01–6,17 (m, 1H) 6,54–6,63 (m, 1H) 7,29 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1H) 7,71 (dd,  $J = 8,03, 2,51$  Hz, 1H) 8,41 (d,  $J = 2,51$  Hz, 1H)

1-(3-Fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3$ -Fluorophenyl) A7

Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 9:1

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,87–3,22 (m, 2H) 2,95–3,22 (m, 2H) 3,33 (br, s., 1H) 3,91 (dd,  $J = 6,78, 4,27$  Hz, 2H) 4,98 (s, 1H) 5,24–5,46 (m, 1H) 5,92 (t,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 6,53–6,68 (m, 1H) 6,96–7,29 (m, 3H) 7,29–7,51 (m, 1H)

1-(Pyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3$ -Pyridin) A8

Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 8:2

1-(Furan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 2\text{-Furan}$ ) A9

## Methode B

Laufmittel: Gradient Petrolether (50–70) → Petrolether (50–70):Ethylacetat 9:1

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,00 (br, s., 1H) 3,06–3,24 (m, 1H) 3,31 (dt,  $J = 12,92, 5,14, 5,02$  Hz, 1H) 3,84–4,04 (m, 2H) 5,28 (s, 1H) 5,87 (dd,  $J = 3,51, 1,51$  Hz, 1H) 6,15 (t, 1H) 6,20 (d,  $J = 3,01$  Hz, 1H) 6,31 (dd,  $J = 3,01, 2,01$  Hz, 1H) 6,54–6,64 (m, 1H) 7,38 (d,  $J = 2,51$  Hz, 1H)

1-(3,4-Dimethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3,4\text{-Dimethylphenyl}$ ) A10

## Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 8:2

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,24 (s, 3H) 2,25 (s, 3H) 3,19–3,40 (m, 2H) 3,92–4,11 (m, 2H) 5,01 (s, 1H) 5,56 (ddd,  $J = 3,39, 1,63, 1,51$  Hz, 1H) 6,07–6,13 (m, 1H) 6,58 (t,  $J = 2,01$  Hz, 1H) 7,09 (s, 2H) 7,17 (s, 1H)

1-(3-(Trifluoromethoxy)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 3\text{-Trifluormethoxyphenyl}$ ) A11

## Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 8:2

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,96 (br, s., 1H) 3,19–3,30 (m, 1H) 3,30–3,39 (m, 1H) 3,93–4,01 (m, 1H) 4,02–4,13 (m, 1H) 5,10 (s, 1H) 5,56 (ddd,  $J = 3,26, 1,51, 1,25$  Hz, 1H) 6,54–6,66 (m, 1H) 7,12–7,18 (m, 1H) 7,29 (s, 1H) 7,31–7,37 (m, 2H)

1-(2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = 2\text{-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl}$ ) A12

## Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 9:1

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,99 (br, s., 1H) 3,18–3,38 (m, 2H) 3,95–4,16 (m, 2H) 5,54 (s, 1H) 5,58–5,65 (m, 1H) 6,13 (t,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 6,57–6,66 (m, 1H) 7,35 (d,  $J = 8,53$  Hz, 1H) 7,45 (t,  $J = 7,53$  Hz, 1H)

1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = \text{Benzyl}$ ) A13

## Methode B

Laufmittel: Gradient Hexan → Hexan:Ethylacetat 9:1

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,75 (br, s., 1H) 2,83 (dd,  $J = 13,55, 9,54$  Hz, 1H) 3,03 (ddd,  $J = 12,42, 10,92, 4,27$  Hz, 1H) 3,24 (dq,  $J = 12,30, 2,26$  Hz, 1H) 3,31 (dd,  $J = 13,55, 4,02$  Hz, 1H) 3,79–4,02 (m, 2H) 4,18 (dd,  $J = 9,79, 3,76$  Hz, 1H) 5,90–6,01 (m, 1H) 6,16 (t,  $J = 3,26$  Hz, 1H) 6,49–6,61 (m, 1H) 7,20–7,38 (m, 4H)

1-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin ( $R^1, R^2, R^3 = H, R^6 = \text{Phenethyl}$ ) A14

## Methode B

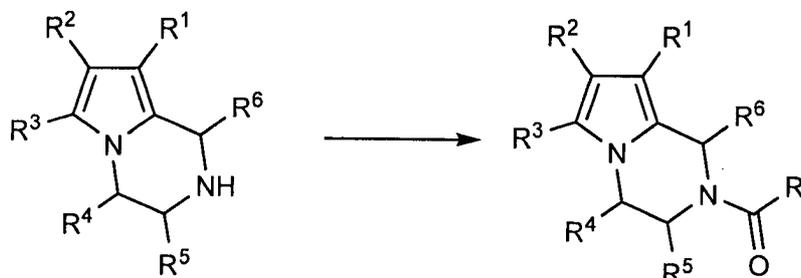
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,60 (br, s., 1H) 1,84–2,00 (m, 1H) 2,15–2,28 (m, 1H) 2,74 (ddd,  $J = 13,68, 10,42, 6,02$  Hz, 1H) 2,80–2,92 (m, 1H) 3,10 (ddd,  $J = 13,18, 9,41, 5,52$  Hz, 1H) 3,26–3,36 (m, 1H) 3,82–3,91 (m, 2H) 3,97 (dd,  $J = 8,28, 3,76$  Hz, 1H) 5,88 (dd,  $J = 3,26, 1,76$  Hz, 1H) 6,09–6,16 (m, 1H) 6,47–6,56 (m, 1H) 7,12–7,31 (m, 5H)

**[0082]** In einigen Fällen wurde das Amin auch zur weiteren Aufreinigung zunächst geschützt.**[0083]** Dazu wurde ein Dreihalskolben unter Stickstoff ausgeheizt. Das entsprechende 1-Aryl(Heteroaryl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin (1 Äq.) wurde in 2,5 ml/mmol Dichlormethan gelöst. Di-tert-butylidicarbonat (0,5 Äq.) wurden in 1,5 ml/mmol DCM gelöst und innerhalb von 30 min zugetropft. Die Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt.

**[0084]** Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Natriumcarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde anschließend zweimal mit DCM extrahiert. Die org. Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

**[0085]** Die Produkte wurden säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittelgemisch: DCM/MeOH = 98:2) gereinigt.

#### Acylierung der 1-Aryltetrahydropyrrolopyrazine



Automatisierte Synthese

Methode A

**[0086]** Es wurden auf einem Accelerator SLT106 von Chemspeed bei Raumtemperatur 100 µmol derentsprechende Säure-Lösung (0,1 M in DCM, 1 ml), Diisopropylethylamin-Lösung 250 µmol (0,25 M in DCM, 1 ml), 110 µmol 1-Hydroxybenzotriazolhydrat-Lösung (0,11 M in DCM, 1 ml) und 150 µmol Amin-Lösung (0,15 M in DCM, 1 ml) zusammengegeben und mit 150 µmol ECDI-Lösung (0,15 M in DCM, 1 ml) in die versetzt und 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt.

**[0087]** Nach beendeter Reaktion wurde mit 3 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 M) versetzt, 15 min geschüttelt und anschließend die organische Phase abgetrennt.

**[0088]** Das Lösungsmittel wurde in der Genevac abgezogen und die Produkte mittels HPLC gereinigt.

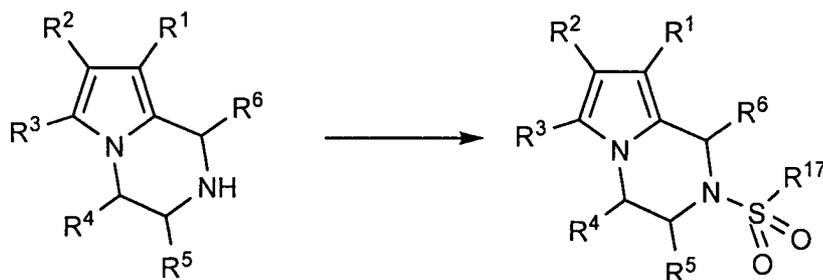
Methode B

**[0089]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung bestehend aus TEA und 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (200 µmol) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt (0,6–2 ml). Die Lösung wurde hergestellt, indem zunächst 3 mol-Äq. TEA in DCE gelöst wurden und anschließend 1 mol-Äq. des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins zugegeben wurde. Anschließend wurde die so hergestellte Lösung im Ultraschallbad homogenisiert und soweit verdünnt, dass die Konzentration des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins 0,1–0,25 mol/l betrug.

**[0090]** Zu dieser Lösung wurden 210 µmol des entsprechenden Säurechlorids (0,5 M in DCE, 0,42 ml) gegeben und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle).

**[0091]** Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Aufreinigung wurde zunächst K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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 1-Aminotetrahydropyrrolopyrazine

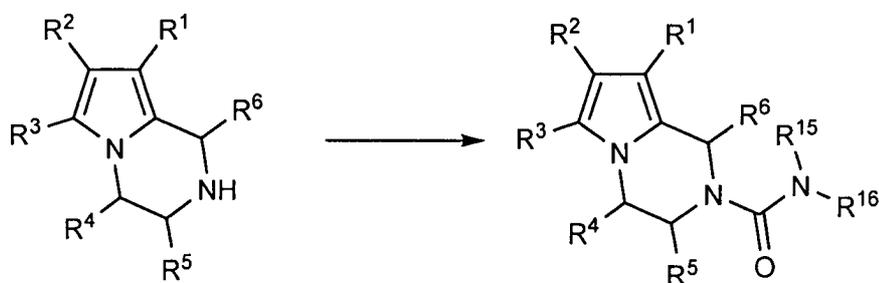


Automatisierte Synthese

**[0092]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung bestehend aus TEA und 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (200 µmol) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt (0,6–2 ml). Die Lösung wurde hergestellt, indem zunächst 3 mol-Äq. TEA in DCE gelöst wurden und anschließend 1 mol-Äq. des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins zugegeben wurde. Anschließend wurde die so hergestellte Lösung im Ultraschallbad homogenisiert und soweit verdünnt, dass die Konzentration des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins 0,1–0,25 mol/l betrug. Zu dieser Lösung wurden 210 µmol des entsprechenden Sulfonylchlorids (0,5 M in DCE, 0,42 ml) gegeben und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle).

**[0093]** Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Aufreinigung wurde zunächst K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (5% in Wasser, 1 ml) zupipettiert, um Reste der Sulfonsäure 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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.

## Harnstoffe der 1-Aminotetrahydropyrrolopyrazine

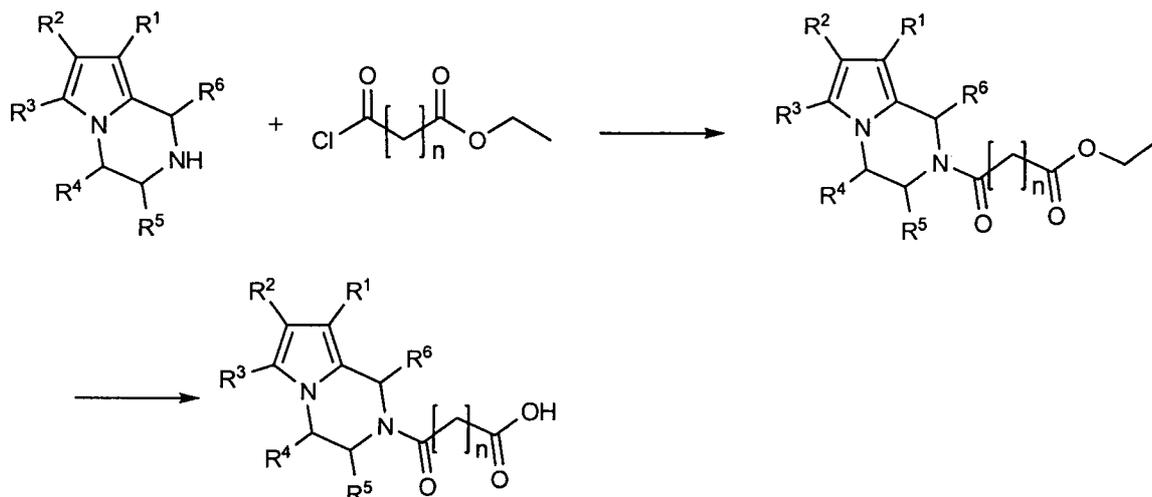


Automatisierte Synthese

**[0094]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung bestehend aus TEA und 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (200 µmol) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt (0,6–2 ml). Die Lösung wurde hergestellt, indem zunächst 3 mol-Äq. TEA in DCE gelöst wurden und anschließend 1 mol-Äq. des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins zugegeben wurde. Anschließend wurde die so hergestellte Lösung im Ultraschallbad homogenisiert und soweit verdünnt, dass die Konzentration des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins 0,1–0,25 mol/l betrug. Zu dieser Lösung wurden 210 µmol des entsprechenden Isocyanats (0,5 M in DCE, 0,42 ml) gegeben und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle).

**[0095]** 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 erst mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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.

## N-Acylierung mit Malonsäuremonoethylesterchlorid oder Bernsteinsäuremonoethylesterchlorid



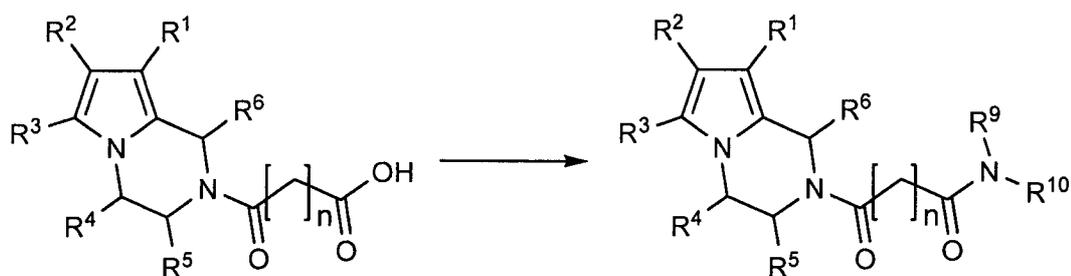
**[0096]** In einen Rundkolben, versehen mit  $\text{CaCl}_2$ -Trockenrohr, wurde das entsprechende 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (12,0 mmol) gegeben und in DCE (40 ml) gelöst. Zu dieser sehr gut gerührten Lösung wurde TEA (1,2–2 mol-Äq., bezogen auf die Säure) gegeben und anschließend 1,2–2 mol-Äq. (bezogen auf das 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin) der entsprechenden Säure zugegeben, der Rundkolben mit Stickstoff gespült und der Reaktionsansatz für 2–4 h leicht erhitzt (ca.  $40^\circ\text{C}$ , DC-Kontrolle).

**[0097]** Nach abgeschlossener Reaktion wurde die Lösung mit DCE verdünnt (ca. 25 ml) und zweimal mit Wasser extrahiert ( $2 \times 10$  ml). Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCE extrahiert ( $2 \times 10$  ml) und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für weitere Umsetzungen verwendet.  
Ausbeute: 80–90%

**[0098]** 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  $10^\circ\text{C}$  mit 3%iger wässriger HCl angesäuert (ca. pH 4–6, je nach berechnetem logD-Wert) und mit DCM ( $2 \times 25$  ml) extrahiert. Nach trocknen über  $\text{MgSO}_4$  wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

**[0099]** Die Aufreinigung erfolgte entweder säulenchromatographisch (Kieselgel, Laufmittel Chloroform) oder durch lösen in Chloroform, oder das Rohprodukt wurde in 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



Automatisierte Synthese ( $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10} \neq \text{H}$ )

**[0100]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cav-

ro RSP 9000 Roboter-Systemen zunächst eine Lösung des entsprechenden Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat (250  $\mu\text{mol}$ , 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-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.

**[0101]** Diese Lösung wurde mit dem entsprechenden Amin (275  $\mu\text{mol}$ , 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.

**[0102]** Zur Aufarbeitung wurde zunächst  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -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  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und daran anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen.

**[0103]** 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.

#### Automatisierte Synthese ( $\text{R}^9$ und $\text{R}^{10} = \text{H}$ )

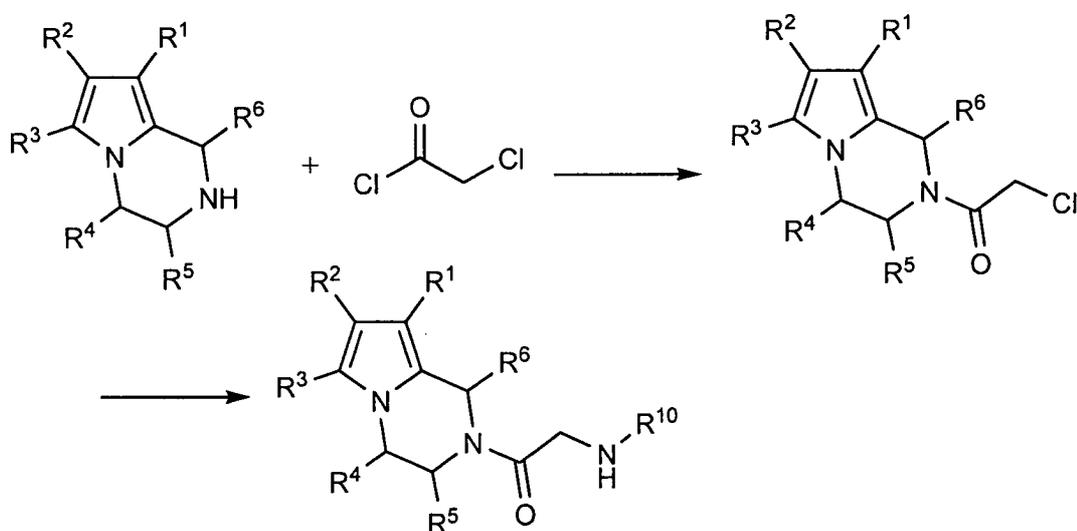
**[0104]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde zunächst das entsprechende Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat (250  $\mu\text{mol}$ ) als Feststoff in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt und mit 1,4-Dioxan (1 ml) versetzt. 1,1'-Carbonyl-diimidazol wurde entweder als Feststoff oder als Lösung (263–312  $\mu\text{mol}$ , gegebenenfalls gelöst in 1,4-Dioxan) zugegeben und der Reaktionsansatz für 1–1,5 h stehengelassen.

**[0105]** Anschließend wurde eine mit  $\text{NH}_3$ -Gas gesättigte 1,4-Dioxan-Lösung (1–2 ml) zugegeben und der Reaktionsansatz bis zur vollständigen Reaktion stehengelassen. Der Reaktionsansatz wurde vollständig eingengt und in DCE aufgenommen.

**[0106]** Zur Aufarbeitung wurde zunächst  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -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  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und daran anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen.

**[0107]** 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.

#### Synthese von monoalkylierten Aminen ( $\text{R}^9 = \text{H}$ )



**[0108]** In einen Rundkolben, versehen mit  $\text{CaCl}_2$ -Trockenrohr, wurde das entsprechende 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazin (72 mmol) gegeben und in DCE (200 ml) gelöst. Zu dieser sehr gut gerührten Lösung wurde

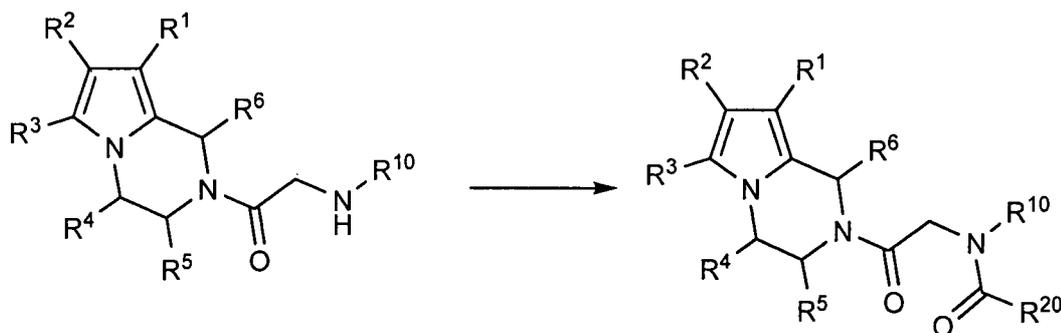
TEA (2 mol-Äq., bezogen auf das Säurechlorid) gegeben und anschließend 1,2 mol-Äq. (bezogen auf das 1-Aryltetrahydropyrrolopyrazin) Chloressigsäurechlorid zugegeben, der Rundkolben mit Stickstoff gespült und der Reaktionsansatz für 2–3 h leicht erhitzt (ca. 40°C, DC-Kontrolle).

**[0109]** Nach abgeschlossener Reaktion wurde die Lösung mit DCE verdünnt (ca. 120 ml) und zweimal mit Wasser extrahiert (2 × 10 ml). Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit DCE extrahiert (2 × 50 ml) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für weitere Umsetzungen verwendet.

**[0110]** In einen 100 ml-Rundkolben, versehen mit CaCl<sub>2</sub>-Trockenrohr, wurde das 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 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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 MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. In der Regel konnte das Produkt ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet werden. In einigen Fällen wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>)

Ausbeute: 50–75%

#### Acylierung der monoalkylierten Amine

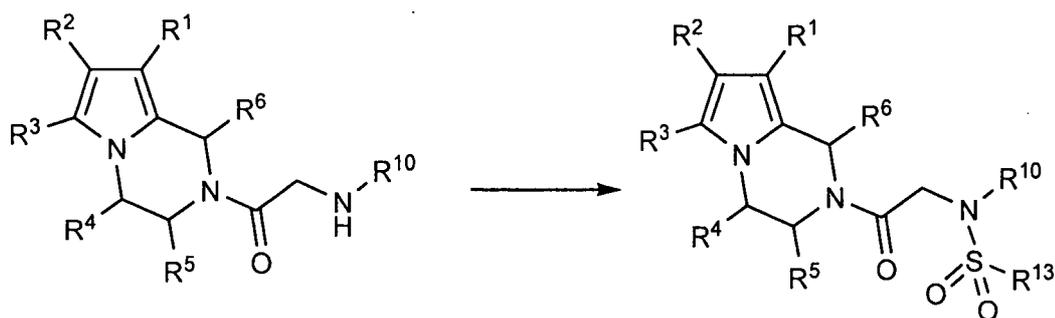


#### Automatisierte Synthese

**[0111]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) 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 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).

**[0112]** Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Aufreinigung wurde zunächst K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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

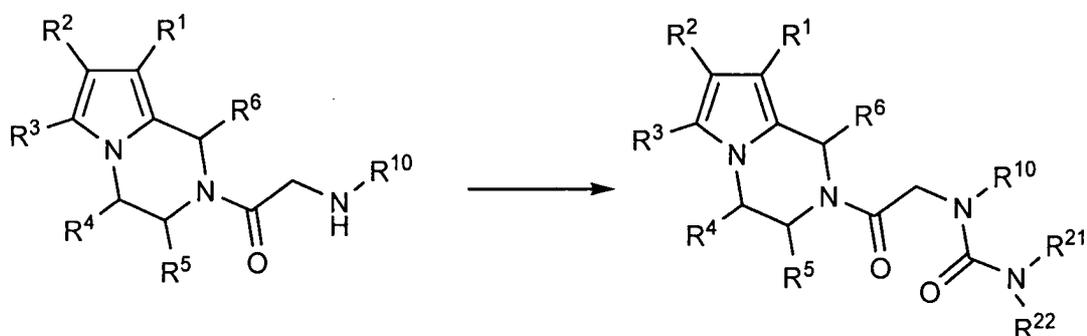


## Automatisierte Synthese

**[0113]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des entsprechenden monoalkylierten Amins (250  $\mu$ mol, 0,1–0,2 M in DCE, 1,25–2,5 ml) in einem konischen Schraubdeckelgläschen vorgelegt und anschließend zuerst mit einer Lösung TEA (500  $\mu$ mol, 1 M in DCE, 0,5 ml) und anschließend mit einer Lösung des entsprechenden Sulfonsäurechlorids (275  $\mu$ mol, 0,5 M in DCE, 0,55 ml) versetzt, verschlossen und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle).

**[0114]** Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Aufreinigung wurde zunächst  $K_2CO_3$ -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  $K_2CO_3$ -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.

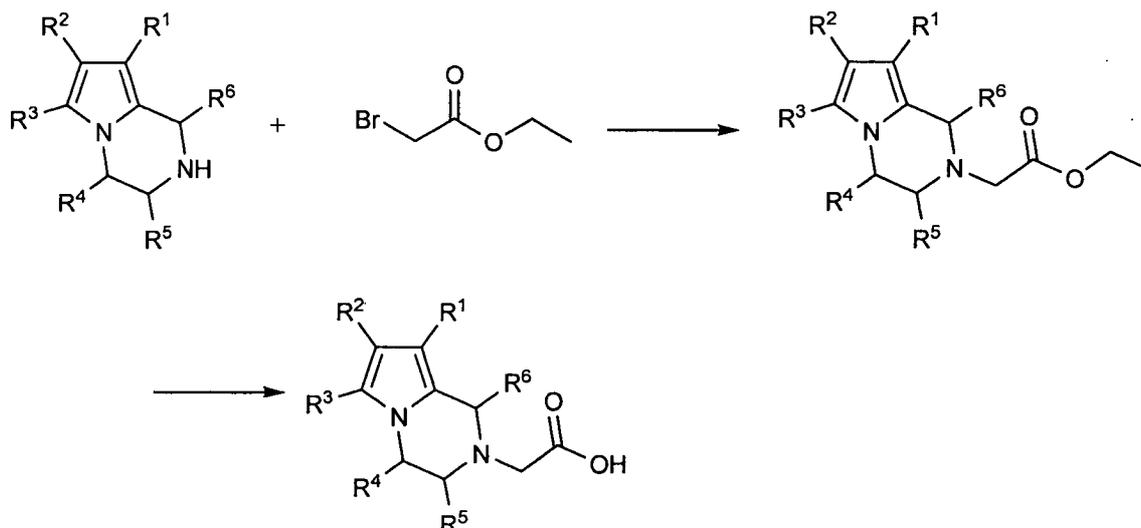
## Harnstoffe der monoalkylierten Amine



**[0115]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde mit Hilfe eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems zunächst eine Lösung des entsprechenden monoalkylierten Amins (250  $\mu$ mol, 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  $\mu$ mol, 0,5 M, 0,5 ml) versetzt, verschlossen und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Reaktion gerührt (DC-Kontrolle), gegebenenfalls wurde weitere Isocyanat-Lösung zugegeben.

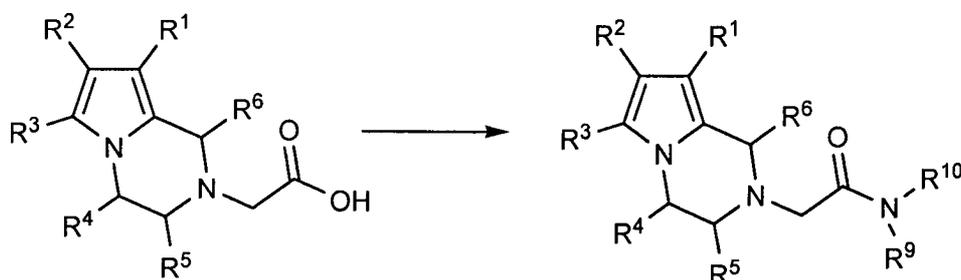
**[0116]** Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe des eines Cavro RSP 9000 Roboter-Systems. Zur Abtrennung eventuell vorhandener Spuren des 1-Aryl-tetrahydropyrrolopyrazins wurde die organische Phase mit HCl-Lösung (3% in Wasser, 1 ml) und anschließend erst mit  $K_2CO_3$ -Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und 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.

## N-Alkylierung am 1-Aryltetrahydropyrrolopyrazin-Gerüst



**[0117]** Eine Mischung des Pyrrolopyrazins (10 mmol), Acetonitril (10 ml), feinpulvriges  $K_2CO_3$  und Bromessigsäureethylester wurde unter rühren und Stickstoffatmosphäre bis zur 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  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für weitere Umsetzungen verwendet.  
Ausbeute: 80–90%

## Amidierung der N-alkylierten 1-Aryltetrahydropyrrolopyrazine



Automatisierte Synthese ( $R^9$  und  $R^{10} \neq H$ )

**[0118]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) 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  $\mu$ mol, 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-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 stengelassen wurde. Anschließend wurde die Lösung soweit verdünnt, dass eine 0,1–0,2 molare Lösung vorlag.

**[0119]** Diese Lösung wurde mit dem entsprechenden Amin (275  $\mu$ mol, 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.

**[0120]** Zur Aufarbeitung wurde zunächst  $K_2CO_3$ -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.

**[0121]** 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.

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 9

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

Automatisierte Synthese (R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> = H)

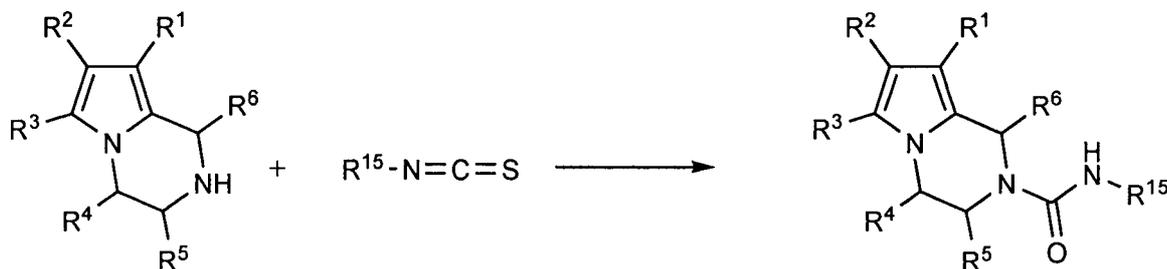
**[0122]** In einem Reaktor (6×8 Matrix) mit der Möglichkeit zum Erhitzen und Rühren wurde zunächst das entsprechende Malonsäure- bzw. Bernsteinsäurederivat (250 μmol) als Feststoff in einem konischen Schraubdeckelglaschen vorgelegt und mit 1,4-Dioxan (1 ml) versetzt. 1,1'-Carbonyl-diimidazol wurde entweder als Feststoff oder als Lösung (263–312 μmol, gegebenenfalls gelöst in 1,4-Dioxan) zugegeben und der Reaktionsansatz für 1–1,5 h stehengelassen.

**[0123]** Anschließend wurde eine mit NH<sub>3</sub>-Gas gesättigte 1,4-Dioxan-Lösung (1–2 ml) zugegeben und der Reaktionsansatz bis zur vollständigen Reaktion stehengelassen. Der Reaktionsansatz wurde vollständig eingengt und in DCE aufgenommen.

**[0124]** Zur Aufarbeitung wurde zunächst K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (5% in Wasser, 1 ml) und daran anschließend mit Wasser (1 ml) gewaschen.

**[0125]** 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.

#### Synthese der Thioharnstoffe



**[0126]** Das Tetrahydropyrrolopyrazin (1 mmol) wurde in Toluol (10 ml) gelöst und mit dem entsprechenden Isothiocyanat (1 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde bis zur vollständigen Reaktion unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle).

**[0127]** Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde zunächst mit verdünnter HCl und anschließend mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

1-Thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-carbothionsäurebutylamid (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = 2-Thiophen, R<sup>8</sup> = n-Butyl) 114

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 (t, J = 7,18 Hz, 3H); 1,26–1,33 (m, 2H); 1,56 (qd, J = 7,43, 7,18 Hz, 2H); 3,30 (s, 1H); 3,46–3,54 (m, 2H); 3,59 (dt, J = 12,84, 6,42 Hz, 1H); 3,95 (td, J = 11,52, 4,15 Hz, 1H); 3,99–4,03 (m, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,09 (t, J = 3,02 Hz, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,77 (d, J = 3,02 Hz, 1H); 6,89–6,96 (m, 1H); 7,40 (d, J = 4,53 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,97 (s, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,71; 19,47; 30,62; 38,59; 38,86; 39,15; 39,42; 39,70; 39,98; 40,26; 40,71; 43,12; 45,38; 53,90; 104,92; 107,71; 119,22; 125,45; 125,60; 126,16; 126,30; 145,11; 180,49.

**[0128]** 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%.

Beispiel	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	489,14
2	4-Oxo-4-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid	455,18
3	[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-o-tolyl-methanon	334,15
4	N-sec-Butyl-2-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid	341,21
5	N-Cyclopropyl-3-[1-(3-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid	341,15
6	4-Oxo-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid	469,20
7	3-{2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1,1-dimethyl-harnstoff	360,14
8	4-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-4-oxo-butyramid	371,20
9	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	471,18
10	Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	376,14
11	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	403,19
12	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	432,23
13	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	355,19
14	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	410,27
15	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	403,19
16	Cyclopropan-carbonsäure-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isopropyl-amid	433,13
17	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	416,20
18	1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	402,19
19	[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon	378,14
20	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	457,10
21	[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon	388,05
22	N-tert-Butyl-N-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-isobutyramid	395,26
23	N-Cyclopropyl-N-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isobutyramid	433,13

24		Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	414,05
25		2-(1-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid	443,18
26		1-Ethyl-3,3-dimethyl-1-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-harnstoff	354,21

Beispiel	Name	Masse
27	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	510,15
28	N-Cyclopropyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	309,18
29	Cyclopropan-carbonsäure-tert-butyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid	393,24
30	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	473,13
31	(3-fluor-phenyl)-(1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon	326,09
32	2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-piperidin-1-yl-ethanon	357,16
33	1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-propan-1,3-dion	412,19
34	[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]thiophen-2-yl-methanon	366,10
35	2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid	427,23
36	5-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure-isopropylamid	399,18
37	[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl](4-fluor-phenyl)-methanon	378,14
38	[1-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon	354,09
39	N-(4-fluor-phenyl)-4-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-butyramid	421,18
40	[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-furan-2-yl-methanon	360,04
41	N-Ethyl-N-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-butyramid	353,21
42	Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon	352,09
43	N-(1,2-Dimethyl-propyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	339,23
44	N-sec-Butyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	325,22
45	(4-fluor-phenyl)-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon	334,15
46	Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon	360,15
47	N-{2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-N-ethyl-isobutyramid	421,13
48	[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-furan-2-yl-methanon	350,13
49	(3-fluor-phenyl)-[1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	338,12

50	(3-fluor-phenyl)-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon	334,15
51	4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-pyridin-4-ylmethyl-butyramid	418,20
52	[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon	354,09
53	[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-thiophen-2-yl-methanon	342,06
54	Furan-2-carbonsäure-isopropyl-{2-[1-(4-isopropyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid	433,24

Beispiel	Name	Masse
55	1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-morpholin-4-yl-propan-1,3-dion	383,18
56	2-(1-p-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid	427,19
57	Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	404,14
58	[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-o-tolyl-methanon	374,16
59	[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-fluor-phenyl)-methanon	354,09
60	N-Pyridin-3-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	360,19
61	2-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-acetamid	371,14
62	5-[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carboxylic acid isopropylamid	397,16
63	Cyclopentyl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	362,10
64	N-Benzyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	359,20
65	N-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid	417,21
66	4-[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-4-oxo-butyramid	373,16
67	N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	442,27
68	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	468,15
69	N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid	462,22
70	5-[1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure-phenethyl-amid	443,20
71	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	492,19
72	N-Phenethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	373,22
73	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-acetamid	428,12
74	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	472,25
75	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid	414,10

76	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	492,19
77	1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	448,20
78	2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid	393,16
79	2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid	393,16
80	[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon	388,05
81	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(4-fluor-benzyl)-acetamid	431,10
82	Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	414,05
83	1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon	448,20

Beispiel	Name	Masse
84	N-Cyclohexyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	351,23
85	1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon	428,26
86	2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(1,2-dimethyl-propyl)-acetamid	359,18
87	N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	380,26
88	5-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure-cyclopropylamid	379,17
89	5-(1-m-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl)-furan-2-carbonsäure-isobutyl-amid	391,23
90	N-(4-fluor-phenyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	363,17
91	Furan-2-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid	391,19
92	2-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid	315,17
93	2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-acetamid	379,12
94	H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid	386,19
95	N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid	403,19
96	[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-fluor-phenyl)-methanon	354,09
97	2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid	397,14
98	2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid	447,13
99	2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethanon	464,20
100	N-(2,4-Dichlorphenethyl)-2-(1-(3,4-dichlorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)acetamid	495,04

101	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	490,21
102	(1-(4-fluorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)(o-tolyl)methanon	334,15
103	2-(4-chlor-benzensulfonyl)-1-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	390,06
104	2-(4-tert-Butyl-benzensulfonyl)-1-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin	412,16
105	1-(3-fluorphenyl)-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	370,12
106	1-(3-fluorphenyl)-2-mesitylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine	398,15
107	1-(3-fluorphenyl)-2-(naphthalen-1-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	406,12
108	1-(3-fluorphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	356,10
109	1-(3-fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	386,11
110	1-(3-fluorphenyl)-2-(naphthalen-2-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	406,12
111	1-(3-fluorphenyl)-2-(styrylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin	382,12
112	N-(4-(1-(3-fluorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-ylsulfonyl)phenyl)acetamid	413,12

Beispiel	Name	Masse
113	1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylamid	365,11
114	1-(1-Thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-pentan-1-thion	304,11
115	(2-Methoxy-phenyl)-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	362,16
116	Cyclopentyl-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	324,18
117	Furan-2-yl-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon	322,13
118	Cyclopentyl-(1-o-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon	308,19

Fluoreszenzassay (FLEX- und FLIPR-Instrument) zur Identifizierung von agonistisch wirkenden Substanzen am Ionenkanal KCNQ2/3

**[0129]** Humanen KCNQ2/3-Kanal exprimierende CHO-Zellen (Hersteller Fa. Evotec OAI, Hamburg, Deutschland) wurden unter Verwendung eines membranpotentialsensitiven Farbstoffs (Membrane potential assay kit Red, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) durch einen ratiometrischen Assay im Endpunktmodus vermessen. Im Detail, am Vortag der Messung wurden die KCNQ2/3- und untransfizierte Kontroll-CHO-Zellen in einer Dichte von 20.000 bzw. 14.000 Zellen pro 100 µl Kultivierungsmedium (MEM alpha, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Deutschland; 10% (v/v) hitzeinaktiviertes FCS; 1% (v/v) P/S/G-Lösung, Gibco Invitrogen) auf Poly-D-Lysin-beschichtete 96-well Zellkulturplatten (Black/Clear, BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland) ausgebracht und 24h im Brutschrank (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) inkubiert. Anschließend wurde jede Kavität mit 200 µM eines Puffers aus Hank's Balanced Salt Solution 1 × (Gibco Invitrogen)/20 mM HEPES pH 7.3 (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) gründlich unter Vermeidung von Restvolumina gewaschen und mit 100 µl Loading Buffer (Herstellung nach Angaben Molecular Devices) versetzt. Eine 1h-Inkubation bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> im Brutschrank schließt sich an.

**[0130]** Nach dieser Inkubationszeit und vor der Zugabe der Test- und Kontrollsubstanzen (= Leerwert) erfolgt die Vermessung der Platten an der FLEXStation II (Molecular Devices; Einstellungen: Bottom read, Excitationswellenlänge  $\lambda_{ex}$  = 530 nm, Emissionswellenlänge  $\lambda_{em}$  = 565 nm, Emission cut off: 550 nm). Folgend wurden 50 µl der Test- und Kontrollsubstanzen (3 × konzentriert) mit Hilfe einer Mehrkanalpipette FinnpiPETTE (Labsystems), eines beliebigen Pipettierautomaten (z.B. ALH pipetting device, Caliper Life Sciences, Hopkinton, USA) oder bei Messung im FLIPR (Molecular Devices) durch die Pipettiereinheit des Geräts hinzugegeben, wobei

die DMSO-Konzentration im Ansatz 0.5% nicht überschreiten sollte. Im Brutschrank schließt sich eine Inkubationszeit von 1 h nach Substanzzugabe an, gefolgt von einer Vermessung an der FLEXStation unter exakt den o.g. Bedingungen (= Ermittlung des Endwerts). Durch eine ratiometrische Datenanalyse mit dem Leerwert als Referenz wurde die prozentuale Abnahme (hyperpolarisierend wirkende Substanzen) oder Zunahme (depolarisierende Substanzen) der Fluoreszenz errechnet. Vorteil dieser Art der Datenanalyse gegenüber der alleinigen Endpunktbestimmung oder einer kinetischen Messung ist die Uniformität der Fluoreszenz über die Messplatte.

**[0131]** Zur Bestimmung von  $EC_{50}$ -Werten wurden die Substanzen in verschiedenen Konzentrationen zugegeben. Es wurden Dreifach-Bestimmungen ( $n = 3$ ) durchgeführt und diese in mindestens einem weiteren unabhängigen Experiment wiederholt ( $N \geq 2$ ).

**[0132]** Bei einer FLIPR-Messung erfolgt eine kinetische Erfassung der Änderung der Fluoreszenz bei einer Gesamtmesszeit von 6 min. Die Auswertung erfolgt durch Differenzbildung zwischen Maximal- und Minimalwert.

**[0133]** Im Flex-Assay ist ab einem Wert von  $-10$  (und niedriger) eine agonistische Wirkung zu erkennen.

Beispiel	Flex $\Delta F$ %Hemmung
2	-21
113	-20
56	-15
1	-14

**[0134]** Im FLIPR-Assay ist ab einem Wert von  $-40$  (und niedriger) eine agonistische Wirkung zu erkennen.

Beispiel	FLIPR $\Delta F$ %Hemmung
1	-53
2	-52
3	-48
4	-45
5	-43
6	-43
7	-42
8	-41

#### Voltage-clamp Messungen

**[0135]** 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 zunächst die durch Retigabin ( $10 \mu\text{M}$ ) 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. Pflügers Arch. 1981 Aug; 391(2):85-100.

Beispiel.	ED50
114	3,52 $\mu\text{M}$

## Formalin-Test, Ratte

**[0136]** Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden im Formalin-Test an männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150–170 g) durchgeführt.

**[0137]** Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0–15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15–60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161–174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, S. 259, 1993).

**[0138]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

**[0139]** Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5%ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3). Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfaßt und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen (Score 1–3) der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender Formel:

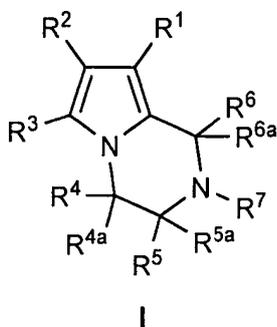
$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)]/180,$$

wobei  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ , und  $T_3$  jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils  $n = 10$  Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt

Verbindung	Applikationsart	Änderung in %
114	10 mg/kg i.v.	-59

## Patentansprüche

1. Substituierte Tetrahydropyrroloperazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

$R^1$ ,  $R^2$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NH\text{Aryl}$ ;  $NH\text{-Alkylaryl}$ ;  $NH\text{-Heteroaryl}$ ;  $NO_2$ , SH,  $S-C_{1-6}$ -Alkyl, OH,  $O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $O-C_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$ ,  $C(=O)C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $NHSO_2C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $NHCO\text{Aryl}$ ;  $NHCOC_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $CO_2H$ ,  $CH_2SO_2\text{-Phenyl}$ ,  $CO_2-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , Benzyloxy, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl,

Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> einen Ring bilden und gemeinsam



bedeuten;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, S-Benzyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, O-Benzyl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Benzyl stehen;

R<sup>6</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> und R<sup>6a</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>7</sup> für CH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>8</sup>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C=O)R<sup>8</sup>; (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>; C(=O)R<sup>13</sup>;

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

p für 1, 2, 3 oder 4 steht

R<sup>8</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>20</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> stehen,

wobei R<sup>14</sup> H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R<sup>12</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>13</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>20</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet

Mit der Maßgabe, dass wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen und R<sup>6</sup> Methyl, Ethyl, Cycloalkyl oder Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl oder Alkoxy substituiert, bedeutet, R<sup>7</sup> nicht Alkyl, Cycloalkyl, 2-(Indol-3-yl)ethyl); über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Phenyl; oder über C(=O) verknüpftes Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl, Cl, NO<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Alkylsulfanyl oder Alkoxy; oder über C(=O) verknüpftes Furyl; bedeutet;

wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen und R<sup>6</sup> Ethyl und p 1 bedeutet, R<sup>7</sup> nicht 1-Ethyl-2-(methylthio)-1H-imidazolyl sein kann wenn R<sup>3</sup> Phenyl und p 1 bedeutet, R<sup>7</sup> nicht 2,4-Pyrimidindiamin bedeutet

wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen, p 2 und R<sup>6</sup> CH<sub>3</sub> bedeutet, R<sup>7</sup> nicht Imidazolyl 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.

2. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder

unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NHAr<sub>1</sub>; NH-Alkylaryl; NH-Heteroaryl; NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHCOAr<sub>1</sub>; NHCOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-Phenyl, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Benzyloxy, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> einen Ring bilden und gemeinsam



bedeuten;

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, S-Benzyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, O-Benzyl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Benzyl stehen;

R<sup>6</sup> für C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylkette verknüpften Aryl- oder Heteroarylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> und R<sup>6a</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>7</sup> für CH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>8</sup>; (C=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C=O)R<sup>8</sup>; (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>; C(=O)R<sup>13</sup>;

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

p für 1, 2, 3 oder 4 steht

R<sup>8</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet;

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>20</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> stehen, wobei R<sup>14</sup> H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>13</sup>; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R<sup>12</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>13</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>20</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet

mit der Maßgabe, dass wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen und R<sup>6</sup> Methyl, Ethyl, Cycloalkyl oder Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl oder Alkoxy substituiert, bedeutet, R<sup>7</sup> nicht Alkyl, Cycloalkyl, 2-(Indol-3-yl)ethyl; über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Phenyl; oder über C(=O) verknüpftes Phenyl, unsubstituiert oder mit Alkyl, Cl, NO<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Alkylsulfanyl oder Alkoxy; oder über C(=O) verknüpftes Furyl; bedeutet;

wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen und R<sup>6</sup> Ethyl und p 1 bedeutet, R<sup>7</sup> nicht 1-Ethyl-2-(methylthio)-1H-imidazolyl sein kann wenn R<sup>3</sup> Phenyl und p 1 bedeutet, R<sup>7</sup> nicht 2,4-Pyrimidindiamin bedeutet

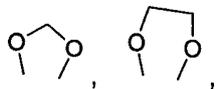
wenn R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> für H stehen, p 2 und R<sup>6</sup> CH<sub>3</sub> bedeutet, R<sup>7</sup> nicht Imidazolyl bedeutet;

worin

"Alkyl substituiert" und „Cycloalkyl substituiert“ für die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I,

-CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, S-Benzyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, =O, O-Benzyl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl steht

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<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C(=O)-Aryl; C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl; C(=O)-N-Morpholin; C(=O)-Piperidin; (C=O)-Pyrrolidin; (C=O)-Piperazin; NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHCOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-Phenyl, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,



C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Benzyloxy, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl;

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.

3. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, stehen, insbesondere für H.

4. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl, insbesondere H, stehen.

5. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R<sup>7</sup> für Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, iso-Butyl; Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

6. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R<sup>7</sup> für CH<sub>2</sub>C(=O)R<sup>8</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C=O)R<sup>8</sup>; C(=O)R<sup>13</sup>; steht.

7. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R<sup>7</sup> für (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> steht und R<sup>12</sup> Furyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet, vorzugsweise substituiert mit C(=O)-Aryl; C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)NHC<sub>1-6</sub>-Alkyl; C(=O)-N-Morpholin; C(=O)-Piperidin; (C=O)-Pyrrolidin; (C=O)-Piperazin.

8. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine gemäß Anspruch 6, worin R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-6</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt und unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(=O)R<sup>20</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; wobei nur einer der Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> H bedeutet; oder die Reste R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3,6</sub> stehen.

9. Substituierte Tetrahydropyrrolo-piperazine 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 | [1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-o-tolyl-methanon                              |
| 4 | N-sec-Butyl-2-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-acetamid                      |
| 5 | N-Cyclopropyl-3-[1-(3-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-oxo-propionamid             |
| 6 | 4-Oxo-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-butyramid          |
| 7 | 3-{2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1,1-dimethyl-harnstoff      |
| 8 | 4-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-4-oxo-butylamid                  |

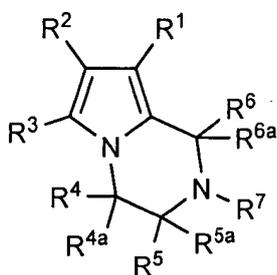
- 9 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid
- 10 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-me-  
thanon
- 11 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-p-to-  
lyl-acetamid
- 12 3-tert-Butyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-1-isopropyl-harnstoff
- 13 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopro-  
pyl-acetamid
- 14 3-tert-Butyl-1-isopropyl-1-[2-oxo-2-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 15 N-Cyclopropyl-N-[2-(1-furan-3-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-4-methyl-benzamid
- 16 Cyclopropan-carbonsäure-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isopropyl-amid
- 17 1-Cyclopropyl-1-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-3-isopropyl-harnstoff
- 18 1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-ethanon
- 19 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-flu-  
or-phenyl)-methanon
- 20 Furan-2-carbonsäure-cyclopropyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]py-  
razin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 21 [1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon
- 22 N-tert-Butyl-N-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-isobutyra-  
mid
- 23 N-Cyclopropyl-N-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-isobutyramid
- 24 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-me-  
thanone
- 25 2-(1-(3-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)ben-  
zyl)acetamid
- 26 1-Ethyl-3,3-dimethyl-1-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-ethyl]-harnstoff
- 27 Chinolin-8-sulfonsäure-{2-[1-(2,4-difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-ethyl-amid
- 28 N-Cyclopropyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 29 Cyclopropan-carbonsäure-tert-butyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl)-ethyl]-amid
- 30 Furan-2-carbonsäure-tert-butyl-{2-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid
- 31 (3-fluor-phenyl)-(1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon
- 32 2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-piperidin-1-yl-ethanon
- 33 1-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-3-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-propan-1,3-dion
- 34 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-thio-  
phen-2-yl-methanon
- 35 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrro-  
lo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 36 5-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbon-  
säure-isopropylamid
- 37 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-flu-  
or-phenyl)-methanon
- 38 [1-(3-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(3-fluor-phenyl)-methanon
- 39 N-(4-fluor-phenyl)-4-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-4-oxo-butyramid
- 40 [1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-furan-2-yl-methanon
- 41 N-Ethyl-N-[2-oxo-2-(1-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-butyramid
- 42 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(1-thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon

- 43 N-(1,2-Dimethyl-propyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid  
44 N-sec-Butyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid  
45 (4-fluor-phenyl)-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon  
46 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon  
47 N-{2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-N-ethyl-isobutyramid  
48 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-fu-  
ran-2-yl-methanon  
49 (3-fluor-phenyl)-[1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon  
50 (3-fluor-phenyl)-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon  
51 4-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-4-oxo-N-pyridin-4-ylme-  
thyl-butyramid  
52 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon  
53 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-thiophen-2-yl-methanon  
54 Furan-2-carbonsäure-isopropyl-{2-[1-(4-isopropyl-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]py-  
razin-2-yl]-2-oxo-ethyl}-amid  
55 1-[1-(3-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-3-morpholin-4-yl-pro-  
pan-1,3-dion  
56 2-(1-p-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-N-(3-trifluormethyl-benzyl)-acetamid  
57 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]py-  
razin-2-yl]-methanon  
58 [1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-o-tolyl-metha-  
non  
59 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-fluor-phenyl)-methanon  
60 N-Pyridin-3-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid  
61 2-[1-(2,4-Difluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-acet-  
amid  
62 5-[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carboxylic  
acid isopropylamid  
63 Cyclopentyl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon  
64 N-Benzyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid  
65 N-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-3-oxo-propionamid  
66 4-[1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-4-oxo-butyramid  
67 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid  
68 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-1-[4-(2-chlor-phenyl)-piper-  
azin-1-yl]-ethanon  
69 N-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-acetamid  
70 5-[1-(2-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-carbonsäu-  
re-phenethyl-amid  
71 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrro-  
lo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon  
72 N-Phenethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid  
73 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyri-  
din-2-yl-ethyl)-acetamid  
74 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrro-  
lo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon  
75 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylme-  
thyl-acetamid  
76 1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrro-  
lo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon  
77 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyra-  
zin-2-yl]-ethanon  
78 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid  
79 2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-phenethyl-acetamid  
80 [1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(2-fluor-phenyl)-methanon  
81 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(4-fluor-benzyl)-aceta-  
mid

- 82 Benzo[1,3]dioxol-5-yl-[1-(3,4-dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
- 83 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-[1-(2-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-ethanon
- 84 N-Cyclohexyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 85 1-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethanon
- 86 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(1,2-dimethyl-propyl)-acetamid
- 87 N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 88 5-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl]-furan-2-carbonsäure-cyclopropylamid
- 89 5-(1-m-Tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-ylmethyl)-furan-2-carbonsäure-isobutyl-amid
- 90 N-(4-fluor-phenyl)-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 91 Furan-2-carbonsäure-ethyl-[2-oxo-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-ethyl]-amid
- 92 2-[1-(4-fluor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isopropyl-acetamid
- 93 2-[1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-isobutyl-acetamid
- 94 2-[1-(4-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid
- 95 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-(1-p-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-acetamid
- 96 [1-(3-chlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-(4-fluor-phenyl)-methanon
- 97 2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(4-fluorbenzyl)acetamid
- 98 2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-N-(3-(trifluormethyl)benzyl)acetamid
- 99 2-(1-(4-chlorphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-1-(4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethanon
- 100 N-(2,4-Dichlorphenethyl)-2-(1-(3,4-dichlorphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)acetamid
- 101 1-(4-(3-chlorphenyl)piperazin-1-yl)-4-(1-m-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butan-1,4-dion
- 102 (1-(4-fluorphenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)(o-tolyl)methanon

10. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes Tetrahydropyrrolo-piperazin-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.

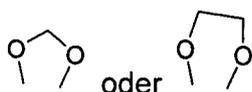
11. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I,



I

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NH-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, N(C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NH-Aryl; NH-Alkylaryl; NH-Heteroaryl; NO<sub>2</sub>, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-OH, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NHCOAryl; NHCOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-Phenyl, CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Benzyloxy, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Phenoxy, Phenyl, Pyridyl, Alkylaryl, Thienyl oder Furyl; oder die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> einen Ring bilden und gemeinsam



bedeuten;

$R^4$  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;

$R^6$  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;

$R^7$  für  $C(=O)NR^{15}R^{16}$ ;  $C(=S)NR^{15}R^{16}$ ;  $SO_2R^{17}$  steht,

wobei  $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H; Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, 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, bedeutet;

und  $R^{17}$  Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, 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;  $NR^9R^{10}$ ; bedeutet;

$R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für 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;  $C(=O)R^{20}$ ;  $SO_2R^{13}$ ; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  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 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;

mit der Maßgabe, dass wenn  $R^6$  Isopropyl und  $R^7$   $C(=O)NR^{15}R^{16}$  bedeutet,  $R^{15}$  oder  $R^{16}$  nicht 2-Methylethyl-5-methyl-cyclohexyl bedeutet, während der andere von beiden H bedeutet,

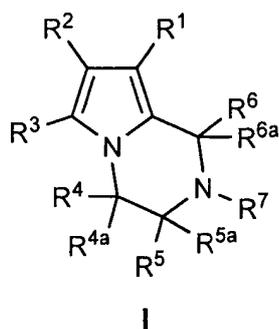
in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

## 12. Arzneimittel gemäß Anspruch 11 aus der Gruppe

103	2-(4-chlor-benzensulfonyl)-1-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin
104	2-(4-tert-Butyl-benzensulfonyl)-1-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin
105	1-(3-fluorphenyl)-2-tosyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
106	1-(3-fluorphenyl)-2-(mesitylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine
107	1-(3-fluorphenyl)-2-(naphthalen-1-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
108	1-(3-fluorphenyl)-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
109	1-(3-fluorphenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
110	1-(3-fluorphenyl)-2-(naphthalen-2-ylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
111	1-(3-fluorphenyl)-2-(styrylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin
112	N-(4-(1-(3-fluorphenyl)-3,4-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-ylsulfonyl)phenyl)acetamid
113	1-(3,4-Dichlor-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazine-2-carboxylic acid tert-butylamid

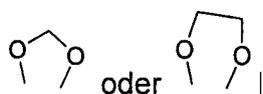
in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

## 13. Verwendung von substituierten Tetrahydropyrrolo-piperazin-Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

$R^1$ ,  $R^2$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NH\text{Aryl}$ ;  $NH\text{-Alkylaryl}$ ;  $NH\text{-Heteroaryl}$ ;  $NO_2$ , SH,  $S-C_{1-6}$ -Alkyl, OH,  $O-C_{1-6}$ -Alkyl,  $O-C_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$ ,  $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl,  $NHSO_2C_{1-6}$ -Alkyl,  $NHCO\text{Aryl}$ ;  $NHCOC_{1-6}$ -Alkyl,  $CO_2H$ ,  $CH_2SO_2\text{-Phenyl}$ ,  $CO_2-C_{1-6}$ -Alkyl,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ , Benzyloxy, 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



bedeuten;

$R^4$  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,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ ,  $N(C_{1-6}\text{-Alkyl-OH})_2$ ,  $NO_2$ , 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;

$R^6$  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;

$R^7$  für  $CH_2C(=O)R^8$ ;  $(C=O)(CH_2)_mNR^9R^{10}$ ;  $C(=O)(CH_2)_n(C=O)R^8$ ;  $(CH_2)_pR^{12}$ ;  $C(=O)R^{13}$ ;  $C(=S)R^{13}$ ;  $C(=O)NR^{15}R^{16}$ ;  $C(=S)NR^{15}R^{16}$ ;  $SO_2R^{17}$

wobei m für 1, 2 oder 3 steht

n für 1, 2, 3 oder 4 steht

p für 1, 2, 3 oder 4 steht

$R^8$   $C_{1-6}$ -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;  $NR^9R^{10}$ ; bedeutet;

$R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für 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;  $C(=O)R^{20}$ ;  $SO_2R^{13}$ ; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste  $R^9$  und  $R^{10}$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{14}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3,6}$  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 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;

$R^{12}$   $C_{1-6}$ -Alkyl, jeweils 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, 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 verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

wobei  $R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander H; Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  $C_{1-6}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine  $C_{1-5}$ -Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder

C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;  
 und R<sup>17</sup> Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  
 C<sub>1-6</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; bedeutet;  
 R<sup>20</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;  
 R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup> unabhängig voneinander C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine C<sub>1-5</sub>-Alkylkette verknüpftes Aryl, Heteroaryl oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, 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,  
 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.

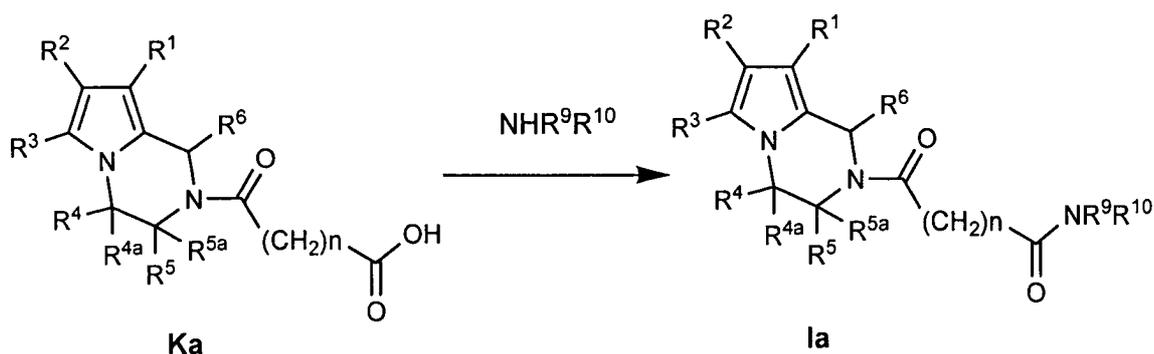
#### 14. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 13 aus der Gruppe

114	1-(1-Thiophen-2-yl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-pentan-1-thion
115	(2-Methoxy-phenyl)-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
116	Cyclopentyl-[1-(2-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
117	Furan-2-yl-[1-(3-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl]-methanon
118	Cyclopentyl-(1-o-tolyl-3,4-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-methanon

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.

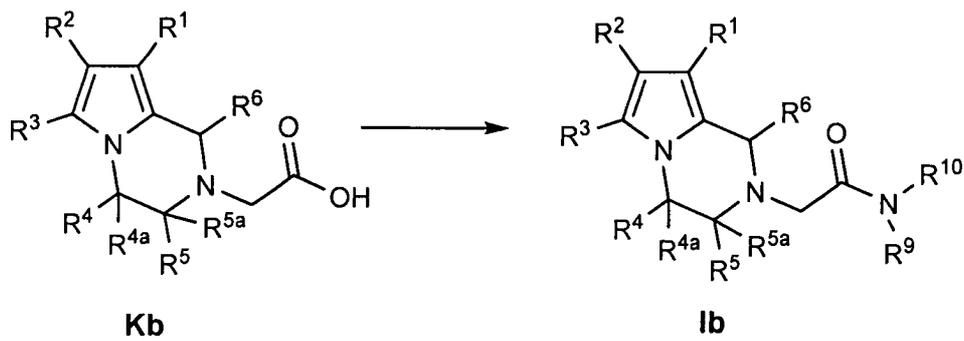
15. Verwendung von Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne; Epilepsie, Angstzuständen und Harninkontinenz.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 1, indem ein Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure-Derivat der allgemeinen Formel Ka



unter Zusatz einer einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit dem Amin NHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei 0–100°C, vorzugsweise 20°C bis 69°C umgesetzt wird.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib gemäß Anspruch 1, indem ein Tetrahydropyrrolopyrazin-Säure-Derivat der allgemeinen Formel Kb



unter Zusatz einer einer Base, beispielsweise Diisopropylamin, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, und eines Kupplungsreagenzes, beispielsweise EDCI oder CDI, sowie gegebenenfalls Hydroxybenzotriazolhydrat mit einem Amin  $\text{NHR}^9\text{R}^{10}$  in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise DCM oder THF, bei  $0-100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  $20^\circ\text{C}$  bis  $69^\circ\text{C}$  umgesetzt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen