



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

03-31097

54 TÍTULO 3,4-Dihidro -Pirrimido [1,2-a] Pirimidino y 3,4-
Dihidro - Pirazino [1,2-a] Pirimidino Sustituidos

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL B61 K 31/519

71 SOLICITANTE Grünenthal GmbH

DOMICILIO Aachen, Alemania

74 APODERADO Humberto Rubio Caneche

22 BOGOTÁ, D. C., 11 abril del 2003

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② Nombre GRÜNENTHAL GmbH IDENTIFICACIÓN
Dirección Zieglerstrasse 6, 52078 C.C. ☐ NIT ☐
SOLICITANTE Teléfono. 3132408 Fax: 3131647 C.E. ☐ OTRO ☐
(71) E-mail Número
Domicilio AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución AACHEN, ALEMANIA

③ Nombre HUMBERTO RUBIO CAMACHO IDENTIFICACIÓN
REPRESENTANTE Dirección. Carrera 7 No. 74 - 84, Of 508 C.C. ☒ NIT ☐
O APODERADO Teléfono 3132408 Fax: 3131647 C.E. ☐ OTRO ☐
(74) E-mail No. 17192.062 T P 50.007 CSJ

④ Nombre Mathias GERLACH IDENTIFICACIÓN
Corinna MAUL C.C. ☐ NIT ☐
Utz-Peter JAGUSCH C.E. ☐ OTRO ☐
INVENTOR(ES). Dirección. Alemania Número
(72) Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail
Domicilio ALEMANIA

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. WO 02/39234 A1 Fecha 18 de abril de 2.002
Publicación Internacional No. Fecha

⑥ TÍTULO (54) "3,4-DIHIDRO-PRIMIDO[L2-a]PRIMIDINA Y
3,4-DIHIDRO-PIRAZINO[L2-a]PRIMIDINA SUSTITUIDAS"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K31/519

⑧ Prioridad (38) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO ☐
PCT 18 de abril de 2.002 PCT/EP01/11702
ALEMANIA 13 DE OCTUBRE DE 2.000 DE 100 50 661.5

⑨ Comprobante de pago No. 23,292 Fecha. 01 DE ABRIL DE 2.003
23,299 01 DE ABRIL DE 2.003
23,300 01 DE ABRIL DE 2.003

DA 03031.97 03036.900 Folios 188

Radicacion E 23-4-11 de 6 o 3

Folio (nro) val por FOLIO 375 FOLIO 4 i r. cada uno

Tamite 375 FOLIO 4 i r. cada uno

**REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: "3,4-
DIENRO-PIRIMIDINO[1,2-
A]PIRIMIDINA Y 3,4 DIENRO-
PIRAZINO[1,2-A] PIRIMIDINA
SUSTITUIDAS"**

***** CONSIGNACION *****

***** C O N C E P T O *****

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA LT

NIT 800176009-2

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: "3,4
BENZIL-2-AMINO-1,2-
A) [PERCUTANEA Y 3,4-CLORURO-
PIRAZOL-1,2-A] FARMACIA
SUSTITUCION"

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 23,299
FECHA 1 ABRIL 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
TINKE STOL	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121561	01/04/2003	3,120,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU
			TOTAL 1 9 112,000 00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

U F D

A D O
A

del Expediente No

03/31097

Auto N

2154

Fecha

27/06/04

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

4

NIT : 800176089-2

REGISTRO
PATENTE DE INVENCIÓN: "3,4-
BENZIL-2-AMINO-5-
ALFABETIL-1,2-
PIRAZOL-1,2-A] PIRAZOLINA
SUSTITUIDAS"

RECIBO OFICIAL DE CAJA
FECHA

03 - 23,300
ABRIL 1 DE 2003

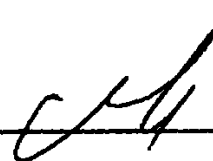
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TINKE STOL	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121361	01/04/2003	3,120,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NO	112,000.00
	TOTAL :	\$ 112,000.00

SON CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

U F D

A D O
A

del Expediente No

03/31097

Auto N

2154

Fecha

27/06/04

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

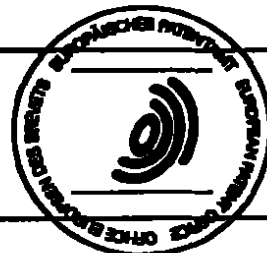
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 2935-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/ 11702	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/10/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D487/04		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al		

1	Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2	Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>2</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei, dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70 16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT) Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter
3	Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten I ☒ Grundlage des Berichts II ☐ Priorität III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 29/04/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22/05/2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel (+49-89) 2399-0, Tx 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter VERHULST W Tel (+49-89) 2399 2828

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Juli 1998)



6A

I Grundlage des Berichts

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung

III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderscher Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66 1(e) PCT, siehe auch Internationaler Recherchenbericht)

V Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(II) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit

Soweit die internationaler vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s Punkt III oben), ist folgendes anzumerken

In Anbetracht der im Internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in den recherchierten unabhängigen Ansprüchen, gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien erfüllt, d h als neu und/oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend anzusehen ist

10
}

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 2935-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie soweit zutreffend nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11702	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/10/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/10/2000
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1 Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden in der sie eingereicht wurde sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldedatum hinausgeht, wurde vorgelegt

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen wurde vorgelegt.

2 ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I)

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II)

4 Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5 Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen

6 Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 C07D487/08 A61K31/519 A61P29/00
/(C07D487/04,239 00,239 00),(C07D487/04,241 00,239 00),
(C07D487/08,239 00,239 00),(C07D487/08,241 00,239 00)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

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

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 795 555 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 17 September 1997 (1997-09-17) Anspruch 1	1,16
A	US 4 219 649 A (KNOLL ET AL) 26 August 1980 (1980-08-26) Zusammenfassung	1,16

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

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

T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

14 Februar 2002

Abschließdatum des Internationalen Recherchenberichts

22/02/2002

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

Bevollmächtigter Beauftragter

Alfaro Faus, I

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt.

- 1 ☒ Ansprüche Nr
weil sie sich auf Gegenstände beziehen zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 20 und 21 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung
- 2 ☐ Ansprüche Nr
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
- 3 ☐ Ansprüche Nr
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

- 1 ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche
- 2 ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche für die Gebühren entrichtet worden sind nämlich auf die Ansprüche Nr
- 4 ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 01/11702

10

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0795555	A	17-09-1997	AU	707530 B2	15-07-1999
			AU	7002296 A	17-04-1997
			EP	0795555 A1	17-09-1997
			KR	260292 B1	01-07-2000
			US	5843951 A	01-12-1998
			CA	2206080 A1	03-04-1997
			CN	1169149 A	31-12-1997
			WO	9711946 A1	03-04-1997
US 4219649	A	26-08-1980	HU	178910 B	28-07-1982
			AT	368156 B	27-09-1982
			AT	585278 A	15-01-1982
			AU	518364 B2	24-09-1981
			AU	3900978 A	21-02-1980
			BE	869832 A1	18-12-1978
			CA	1152989 A1	30-08-1983
			CH	637541 A5	15-08-1983
			CS	7805417 A1	15-05-1985
			DD	138320 A5	24-10-1979
			DE	2835004 A1	01-03-1979
			DK	367478 A ,B,	20-02-1979
			ES	473181 A1	01-04-1979
			FI	782527 A ,B,	20-02-1979
			FR	2416892 A1	07-09-1979
			GB	2006187 A ,B	02-05-1979
			GR	64913 A1	09-06-1980
			IL	55338 A	31-10-1985
			JP	1403910 C	09-10-1987
			JP	54048795 A	17-04-1979
			JP	62006554 B	12-02-1987
			NL	7808570 A	21-02-1979
			SE	435383 B	24-09-1984
			SE	7808770 A	20-02-1979
			SU	906378 A3	15-02-1982
			US	4291036 A	22-09-1981
			YU	196678 A1	31-10-1983

Re Point III

No report issued concerning novelty, inventive step and industrial applicability

- 1) Claims 17 and 18 relate to a subject matter which, in the present office's opinion, is under Rule 67 1 (iv) PCT. Accordingly no report is issued concerning industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4) a) (i) PCT)

Re point V

Substantiated finding in accordance with Rule 66 2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability, documents and explanations to support this finding

- 1) The prior art discloses compounds which are known to the applicant (c f D1-D3 according to the search report), because the applicant has provided a disclaimer in claim 1 which excludes them. The subject matter of claims 1-5 and processes for the production of the compounds, compositions containing them and the use thereof are consequently novel pursuant to Article 33(2) PCT.
- 2) Claim 12 relates to a substance library, the scope of protection of which extends beyond that of claim 1 as it does not contain a disclaimer.

Consequently, the compounds disclosed in D1-D3 (c f also present page 8, line 19 to page 9, line 5) compromise the novelty of this claim pursuant to Article 33(2) PCT.

- 3) No use as described in the application is disclosed or otherwise made obvious in the above-cited prior art. Since the claimed compounds apparently have an analgesic action (c f present page 41, lines 22, 23) and also seem to be suitable for further indications (c f present page 41, lines 25-28), an inventive step may in principle have been made. However, since the applicant has no test results to present in the application, an inventive step pursuant to Article 33(3) PCT cannot be acknowledged for claims 1-11 and 13-18 and the novel parts of claim 12.
- 4) The scope of protection of claim 1 encompasses a vast number of compounds exhibiting the action. Given the huge extent of the substitution pattern, it is to be assumed that a considerable number of the claimed compounds do not achieve the stated object. Inventive

step thus certainly could not be acknowledged for the entire scope of protection

- 5) There are no uniform criteria in the PCT contracting states for determining whether the subject matters of the present claims 17 and 18 are industrially applicable. Patentability may also depend upon the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the subject matter of claims which relate to the medical application of a compound as being industrially applicable, claims may, however, be admitted which relate to the first medical application of a known compound and to the use of such a compound for the manufacture of a pharmaceutical preparation for a new medical application.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30934 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 487/04
487/08 A61K 31/519 A61P 29/00 // (C07D 487/04
239 00, 239 00) (C07D 487/04, 241 00, 239 00) (C07D
487/08 239-00, 239 00) (C07D 487/08 241 00, 239-00)

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11702

(22) Internationales Anmeldedatum
10. Oktober 2001 (10.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
100 50 661.5 13 Oktober 2000 (13.10.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*) AE, AG, AL, AM, AT
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*) ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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

(72) Erfinder, und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*) GERLACH, Matthias
[DE/DE] Pfarrgasse 1 63636 Brachtal (DE), MAUL,
Corinna [DE/DE] Oppenhoffallee 83 85, 52066 Aachen
(DE), JAGUSCH, Uta-Peter [DE/DE] Bismarckstrasse
161 52066 Aachen (DE)

Veröffentlicht

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

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title SUBSTITUTED 3,4-DIHYDRO-PYRIMIDO[1,2-A]PYRIMIDINES AND 3,4-DIHYDRO-PYRAZINO[1,2-A]PYRIMIDINES

(54) Bezeichnung SUBSTITUIERTE 3,4-DIHYDRO-PYRIMIDO[1,2-A]PYRIMIDINE UND 3,4-DIHYDRO-PYRAZINO[1,2-A]PYRIMIDINE

(57) Abstract: The invention relates to substituted 3,4-dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidines and 3,4-dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidines of general structure (I), to a method for the production thereof, substance libraries containing said compounds, medicaments which contain said compounds, the use of said compounds in the production of medicaments for treating pain, urinary incontinence, puritus, tinnitus aurium and/or diarrhoea and pharmaceutical preparations containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

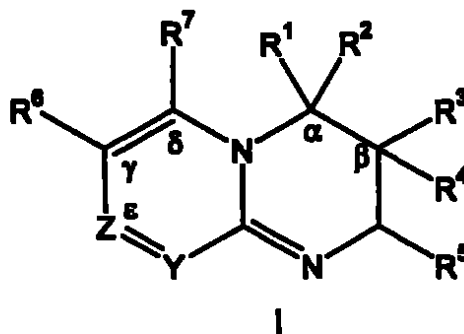
WO 02/30934 A1

Substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine

- Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
- Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.
- Klassische Opiode wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.
- Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst

keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden mit μ -Rezeptoraffinität wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen

- 5 Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Struktur I gelöst, die analgetisch wirksam sind. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur I

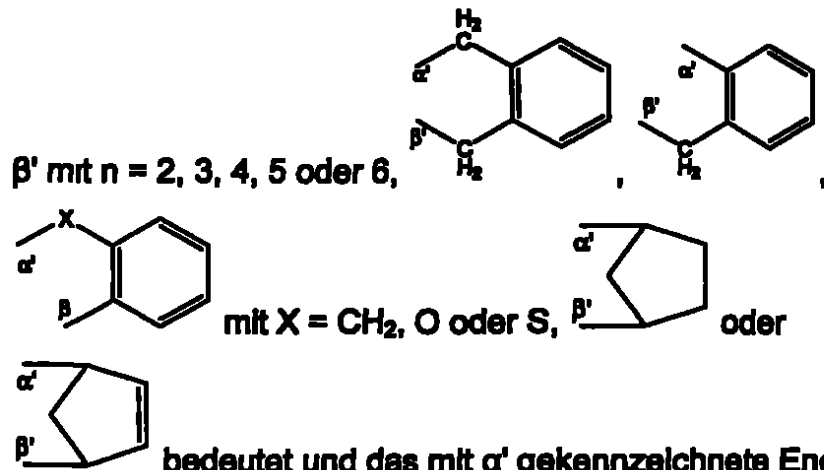


10

worin

- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| | Y | CR ⁸ und |
| | Z | N bedeutet oder |
| 15 | Y | N und |
| | Z | CR ⁸ bedeutet, |
| | R ¹ und R ² | unabhängig voneinander H, OR ¹⁰ , SH, SR ¹⁰ , C ₁₋₁₂ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt |
| 20 | | |
| 25 | | |

ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und
 Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
 ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere
 Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn
 einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹
 10 und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,
 R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
 ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist
 15 und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl,
 wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt
 20 oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
 ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 25 und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R³ und
 R⁴ H ist, oder
 einer der Reste R¹ oder R² zusammen mit einem der Reste R³ oder
 R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
 30 oder 10, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-
 CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-O-(CH₂)_n-



- 5 **W** mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der
 allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β'
 gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der
 Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der
 andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei
 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 10 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder
 C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist
 und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist,
 15 R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist
 und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei
 20 Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C_{1-6} -
 25 Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder

5
mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-
Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹²
bedeutet,

10 R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂,
NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-
Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, NHR₁₃, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-
Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
15 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0,
1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert
oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist,
O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
20 und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl
geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder
25 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6-
oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl,
wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein-
30 oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R⁶ und R⁷
zusammen Q bilden, wobei Q γ-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-δ'
bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-

- Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und Y und Z wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen T bilden, wobei T γ' -CR¹⁸=CR²⁰-CR²¹=CR²²- ϵ' oder γ' -N=CR²⁰-CR²¹=N- ϵ' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind,
- R¹⁰** C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- R¹¹** NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt

- ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 15** **R¹²** C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 20**
- R¹³** C(=O)CH₃, C(=O)Phenyl, C(=O)O-t-Butyl (t-BOC) oder eine andere übliche Amino-Schutzgruppe bedeutet,
- 25**
- R¹⁴** H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
- 30**

- 5 substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OAryl, wobei Aryl
- 10 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 15 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CO₂H bedeuten, und
- 20 R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze
- 25 Die Ausdrücke "C₁₋₈-Alkyl", "C₁₋₈-Alkyl" und "C₁₋₁₂-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 6 bzw 1 bis 8 bzw 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, d h C₁₋₈-Alkanylen, C₂₋₈-Alkenylen und C₂₋₈-Alkinylen bzw C₁₋₈-Alkanylen, C₂₋₈-Alkenylen und C₂₋₈-Alkinylen bzw C₁₋₁₂-Alkanylen, C₂₋₁₂-Alkenylen und C₂₋₁₂-Alkinylen. Dabei weisen Alkenylen mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinylen mindestens eine C-C-
- 30

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, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, n-Dodecyl, Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), Propinyl ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

Der Ausdruck "C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopropyl-2-carbonsäure, Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester und Cyclohexyl

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, u a Phenyle, Naphthyle und Anthracenyle 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 Position des Aryls sein können Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl enthält. Besonders bevorzugte Aryl-Reste sind für die Zwecke dieser Erfindung m-Toluy, p-Hydroxy-phenyl, p-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl

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 Heteroarylsubstituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen 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, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Pyrimidinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste sind für die Zwecke dieser Erfindung Pyridin-2-yl, Furan-2-yl, 5-Methyl-furan-2-yl und 5-Nitro-furan-2-yl.

Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bzw. "(C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₆-Alkyl, Aryl und Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und über eine C₁₋₆-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I gebunden sind.

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, aber nicht aromatisch ist, und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heterocyclyl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und

MorpholinyI enthält, wobei die Bindung an die Verbindung der allgemeinen Struktur I (bzw II, III oder IV) über jedes beliebige Ringglied des Heterocyclyl-Restes erfolgen kann

- 5 Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl" und "AlkinyI" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂,
 10 N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₈-Alkyl, C(=S)C₁₋₈-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₈-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₈-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl,
 15 CO₂H, CO₂-Alkyl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach
 20 substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z B zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem
 25 gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl Methyl, Ethyl, CH₂-CH₂-OH oder CF₃.

- In Bezug auf "Aryl", "Alkyl-Aryl", "Heteroaryl", "Alkyl-Heteroaryl",
 30 "Heterocyclyl", sowie "Cycloalkyl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z B zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome

- des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₈-Alkyl, C(=S)C₁₋₈-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₈-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₈-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, CF₃, =O, =S, C₁₋₈-Alkanyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, -C₁₋₈-Alkyl-C(O)O-C₁₋₈-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl und/oder Heterocyclyl, an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" sind dabei besonders bevorzugte Substituenten OH, F, CH₃ und O-CH₃. Für "Heteroaryl" sind besonders bevorzugte Substituenten CH₃ und NO₂. Für "Cycloalkyl" sind besonders bevorzugte Substituenten CO₂H und CO₂Ethyl.
- Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I, die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.
- Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,

Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u a um

5 Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z B durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können

10

Alle erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum, nämlich das mit R^5 substituierte Kohlenstoffatom der Struktur I Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen der

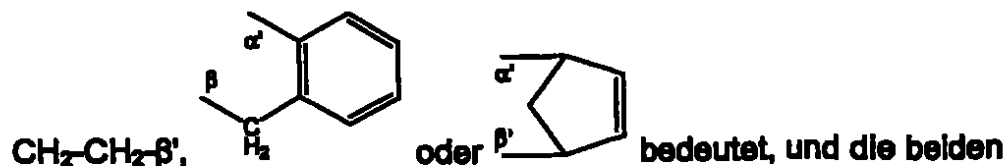
allgemeinen Struktur I in Form ihrer Racemate, in Form der reinen

15 Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen Bevorzugt liegen die

20 Verbindungen der allgemeinen Struktur I als enantiomerenreine Verbindungen vor

Eine Gruppe bevorzugter Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird von 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidinen, d h Verbindungen der

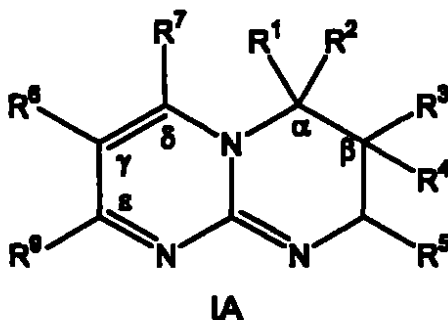
25 allgemeinen Struktur I mit $Y = N$ und $Z = CR^9$, gebildet, in denen einer der Reste R^1 und R^2 OR^{10} , SR^{10} , C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei $W \alpha'-CH=CH-$



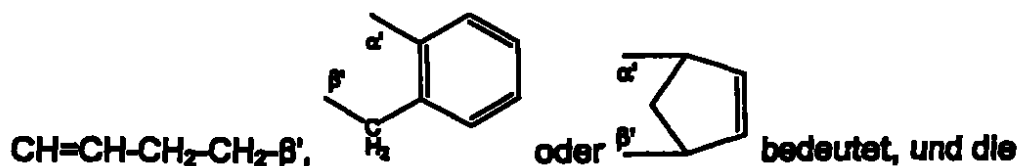
30 anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H oder

- C₁₋₁₂-Alkyl** bedeuten, **R⁶** **C₃₋₇-Cycloalkyl**, **Heteroaryl**, **C(=O)R¹¹**, **CO₂H** oder **CO₂R¹²** bedeutet, **R⁸** **H**, **F**, **Cl**, **Br**, **CN**, **NO₂**, **C(=O)R¹⁴**, **C₁₋₆-Alkyl**, **CF₃** oder **Aryl** bedeutet, **R⁷** **H**, **F**, **Cl**, **Br**, **CN**, **NH₂**, **OH** oder **C₁₋₆-Alkyl** bedeutet, **R⁹** **H**, **OH**, **CF₃** oder **C₁₋₆-Alkyl** bedeutet oder **R⁸** und **R⁹** gemeinsam **T** bilden, wobei **T** **γ'-N=CR²⁰-CR²¹=N-ε'** bedeutet, **R¹⁰** **C₁₋₆-Alkyl** oder **Aryl** bedeutet, **R¹¹** **Aryl** bedeutet, **R¹²** **C₁₋₆-Alkyl** bedeutet, **R¹⁴** **OC₁₋₆-Alkyl** bedeutet, **R²⁰** **H** oder **CO₂H** bedeutet und **R²¹** **H** bedeutet

- Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe sind hierbei 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur **IA**



- in denen einer der Reste **R¹** und **R²** **O-(CH₂)₂-OH**, **S-Phenyl**, **Phenyl**, **3-Methylphenyl**, **2,4-Dimethylphenyl**, **4-Hydroxyphenyl**, **4-Methoxyphenyl**, **4-Hydroxy-3-methoxyphenyl**, **3,4-Dimethoxyphenyl** oder **2-Naphthyl** bedeutet, einer der Reste **R³** und **R⁴** **H** oder **Methyl** bedeutet, oder einer der Reste **R¹** und **R²** zusammen mit einem der Reste **R³** und **R⁴** **W** bildet, wobei **W** **α'-**



- beiden anderen Reste von **R¹**, **R²**, **R³** und **R⁴** **H** bedeuten, **R⁶** **Cyclopropyl**, **2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl**, **Cyclohexyl**, **2-Pyridinyl**, **C(=O)Phenyl**, **CO₂H** oder **CO₂Ethyl**, **R⁸** **H**, **Br**, **CO₂Ethyl** oder **Methyl** bedeutet, **R⁷** **H**, **NH₂**, **OH** oder **Methyl** bedeutet und **R⁹** **H**, **Cl**, **OH** oder **CF₃** bedeutet oder **R⁸** und **R⁹** gemeinsam **T** bilden, wobei **T** **γ'-N=C(CO₂H)-CH=N-ε'** bedeutet.

Die am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IA sind jene, die ausgewählt sind aus

- 5 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
10 7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
2-Brom-6,6a,7,11b-tetrahydro-4,5,11c-triaza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureethylester,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
15 7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
20 [7-Brom-4-(2-hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
25 [7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
30 [7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,

- 2-(7-Brom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
 2-(7-Brom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
 5 4-(7-Brom-2-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl)-phenol,
 7-Brom-4-naphthalin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
 7-Brom-4-m-tolyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
 10 2-[7-Brom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
 2-[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
 15 7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin,
 2-Chlor-6-phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-amin,
 6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diol,
 20 6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester,
 3-Methyl-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol,
 25 5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol und
 12-Hydroxyl-1,4-methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12b-tetrahydro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]anthracen-10-carbonsäure,
 3-Bromo-9-pyridin-2-yl-7,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren,
 30 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

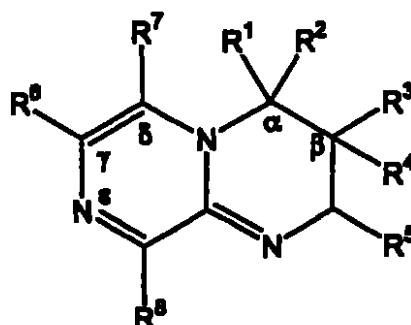
Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen wird von 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidinen, d.h. Verbindungen der allgemeinen Struktur I mit $Y = CR^8$ und $Z = N$, gebildet, in denen einer der Reste R^1 und R^2 H, OR^{10} , SR^{10} , C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem



bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, C_{1-6} -Alkyl, CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $O-(C_{1-6}-Alkyl)-Aryl$, CO_2H , $CONH_2$ oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, R^{10} C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-6} -Alkyl bedeutet und R^{14} OC_{1-6} -Alkyl bedeutet. Diese Verbindungen können auch in Form eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze vorliegen

15

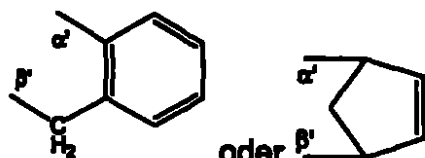
Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe sind hierbei 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IB



IB

in denen einer der Reste R^1 und R^2 $O-(CH_2)_2-OH$, S-Phenyl, Methyl, Phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl oder 3,4-Dimethoxy-phenyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W

20



oder bedeutet, und die beiden anderen Reste von

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-
cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl,
C(=O)Phenyl, CO₂H oder CO₂Ethyl, R^6 H, Cl, CN oder Phenyl bedeutet, R^7
5 H, NH₂ oder CN bedeutet und R^8 H, Cl, CN, CO₂H oder CONH₂ bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

Die am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Dihydro-pyrazino[1,2-
a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IB sind jene, die ausgewählt sind
aus

4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin,

2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-
2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,

4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin,

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäureethylester,

4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure ethylester,

4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure,

4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure,

4-(4-Methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-
a]pyrimidin,

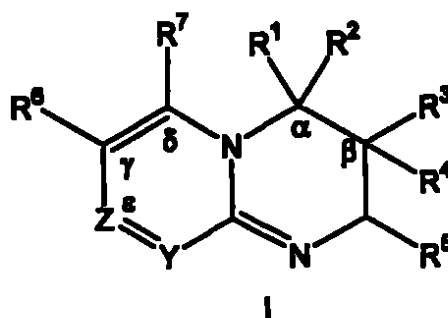
2-[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-
cyclopropan-carbonsäureethylester,

2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-
cyclopropan-carbonsäureethylester,

- 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
6,6a,7,11b-Tetrahydro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluorene-6-carbonsäureethylester,
- 5 4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 10 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
[4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 15 [4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 20 [4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
2-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 25 2-(2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
4-Methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 30 2-(4-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-cyclopropanecarbonsäureethylester,

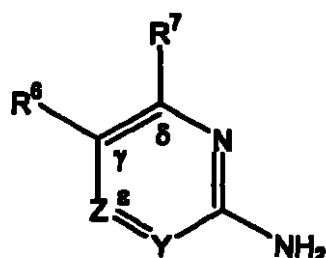
- 4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-
carbonsäure,
6-Amino-7-chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-
a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
2-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol,
4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-
carbonsäure,
6-Amino-7-chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
7-Phenyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-
a]pyrimidin-9-carbonitril,
5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-
phenanthren,
1-Chlor-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-
phenanthren-3,4-dicarbonitril,
sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

20 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungs-
gemäßen Verbindungen der Struktur I und ihrer pharmazeutisch
annehmbaren Salze



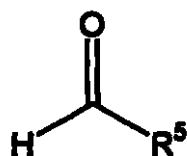
- 25 **Y, Z und R¹ bis R⁷ wie oben definiert sind,
das dadurch gekennzeichnet ist, daß
ein Heteroarylamino der allgemeinen Struktur II**

21



II

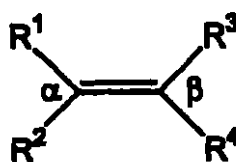
- worin Y, Z, R⁶ und R⁷ wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R⁶ und R⁷ das wie oben definierte Q bilden, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist, und daß, wenn R⁸ und R⁹ das wie oben definierte T bilden, das mit γ' gekennzeichnete Ende mit dem γ-Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ε' gekennzeichnete Ende mit dem ε-Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist, mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III



III

15

wonn R⁵ wie oben definiert ist, und einem Olefin der allgemeinen Struktur IV

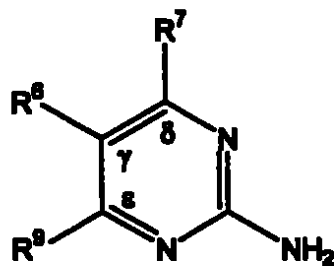


IV

- worin R¹, R², R³ und R⁴ wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß wenn einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α-Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β-Kohlenstoffatom des Olefins der

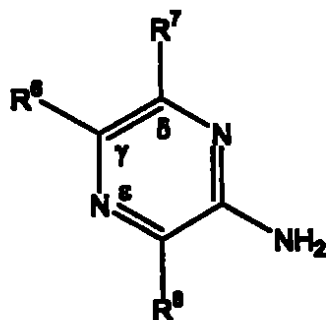
allgemeinen Struktur IV verbunden ist, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird

- 5 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IA werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren Heteroarylamine der allgemeinen Struktur IIA



IIA

- 10 worin R^6 , R^7 und R^9 wie oben für Formel II definiert sind, eingesetzt. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IB werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren Heteroarylamine der allgemeinen Struktur IIB



IIB

- 15 worin R^6 bis R^8 wie oben für Formel II definiert sind, eingesetzt.

- Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt in einer "Eintopf"-Reaktion durchgeführt, bei der je ein Heteroarylammin der allgemeinen Struktur II, je ein Aldehyd der allgemeinen Struktur III und je ein Olefin der allgemeinen Struktur IV gleichzeitig miteinander umgesetzt werden
- 20

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I durchgeführt werden

5

Bei der eingesetzten Säure handelt es sich um eine anorganische oder organische Protonen- oder Lewis-Säure. Bevorzugt wird die Reaktion in Gegenwart einer organischen Säure, z.B. Essigsäure, Methansulfonsäure oder insbesondere Trifluoressigsäure, durchgeführt.

10

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann in jedem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die Reaktanten sich ausreichend lösen. Bevorzugt sind als Lösungsmittel organische Solventien, z.B. Dichlormethan oder insbesondere Acetonitril.

15

Die erfindungsgemäße Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I erfolgt zweckmäßig bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C, insbesondere bei 15 bis 40 °C. Die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 15 Minuten bis 12 Stunden und kann den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

20

Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Heteroarylamine der allgemeinen Struktur II, die Aldehyde der allgemeinen Struktur III und die Olefine der allgemeinen Struktur IV sind käuflich erhältlich (von Acros, Geel, Avocado, Port of Heysham, Aldrich, Delsenhofen, Fluka, Seelze, Lancaster, Mülheim, Maybridge, Tintagel, Merck, Darmstadt, Sigma, Delsenhofen, TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I können sowohl als freie Base als auch als Salz isoliert werden. Die freie Base der Verbindung der allgemeinen Struktur I wird üblicherweise nach erfolgter

30

Umsetzung gemäß dem oben dargelegten erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnene Base kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u a um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur I in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u a chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomere z B mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Substanzbibliothek, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten allgemeinen Struktur I enthält. Vorzugsweise enthält die

erfindungsgemäße Substanzbibliothek mindestens 15 und insbesondere mindestens 30 Verbindungen der allgemeinen Struktur I

- 5 Dabei wird für die Zwecke der vorliegenden Erfindung unter einer "Substanzbibliothek" eine Gruppe von Verbindungen verstanden, die nach dem gleichen Verfahren unter gleichen oder nahezu gleichen Reaktionsbedingungen und unter Variation eines Reagenzes oder mehrerer Reagenzien hergestellt werden. Eine solche Substanzbibliothek kann die Bibliotheksmitglieder sowohl als einzelne reine Verbindungen als auch als 10 Mischung dieser Verbindungen enthalten. Mit Hilfe dieser Substanzbibliothek kann beispielsweise ein medizinisches Screening in einem oder mehreren in-vitro-Screening-Verfahren in automatisierter Form durchgeführt werden.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als analgetisch wirksam erwiesen. Daher ist auch ein Arzneimittel, das mindestens eine der erfindungsgemäßen und wie oben definierten Verbindungen der allgemeinen Struktur I bzw. eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umfaßt, Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Dabei können die 20 erfindungsgemäßen Verbindungen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel als Isomerenreine, insbesondere enantiomerenreine bzw. diastereomerenreine, Verbindungen, aber auch als racemisches oder nicht-racemisches Gemisch vorliegen. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel ein pharmazeutisch annehmbares Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen enthält, 25 insbesondere ein Hydrochlorid.

- Darüber hinaus ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I, einschließlich ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren, auch als 30 Racemate oder Enantiomerengemisch in Form ihrer freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes,

insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungs-
5 gemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen
10 Verbindung der allgemeinen Struktur I einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

Darüber hinaus sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen Gegen-
stand der vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie
15 oben definierten allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammen-
20 setzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in Form von z. B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und
25 enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I je nach galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen
30 und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose,

- Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine,
 Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose,
 Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol,
 Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische
 5 Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte
 Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat,
 Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl,
 Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-
 fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure,
 10 Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,
 Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid,
 Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat,
 Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat,
 Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und
 15 Bentonit.

- Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben
 hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös,
 vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal,
 20 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 u. a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees,
 Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale,
 topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht
 25 rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße
 Verbindungen der allgemeinen Struktur I in einem Depot in gelöster Form
 oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die
 Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applika-
 tionszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder perkutan
 30 anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen
 Verbindungen der allgemeinen Struktur I verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's
5 Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A. R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

So kann z. B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff
10 des Arzneimittels, d. h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z. B. herkömmlichen Tabletteneinhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z. B. Wasser, granuliert werden, um
15 eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte
20 Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen
25 Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u. a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z. B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

30

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des

Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I appliziert.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung

10 Beispiele

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von einem der folgenden Anbieter erworben Acros, Geel, Avocado, Port of Heysham, Aldrich, Deisenhofen, Fluka, Seeze, Lancaster, Mülheim, Maybridge, Tintagel, Merck, Darmstadt, Sigma, Deisenhofen, TCI, Japan, oder nach allgemeinen im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt.

Die chromatographische Reinigung erfolgte an einer HPLC-RP-18-Säule der Fa Macherey-Nagel, Material NUCLEOSIL 100-3 C₁₈-HD ca 100 mm (VanoPrep), Innendurchmesser 21 mm, Laufmittel Wasser/Methanol, Gradient 50-100 % in ca 18 min, Fluß 10 ml/min, Detektion UV, Beckman 168 PDA.

25 Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV (Semiautomatisierte Synthese)

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen Das Röhrchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert

1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und
Heteroarylaminkomponente II, 0,1 M, in Acetonitril,
1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds III in Acetonitril,
1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins IV in Acetonitril

5

Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang
geführt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde
dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

10

Das Rack mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage
gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml
Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze
wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch
detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde

15

die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt,
zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten
organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das
Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt

20

Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR charakterisiert.
Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem
Massenspektrometer der Fa Finnegan, LCQ Classic durchgeführt
¹H-NMR-Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden
mit einem 300 MHz DPX Advance NMR-Gerät der Fa Bruker durchgeführt

25

Nach der angegebenen AAV wurden die Beispiele 1 bis 61 (s Tabelle 1)
hergestellt. Die Beispiele 43 bis 45 wurden mittels reversed-phase-HPLC
aufgereinigt.

Tabelle 1

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
1	366,37	367,3	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
2	367,44	368,4	2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
3	335,4	336,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
4	343,38	344,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
5	313,35	314,1	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
6	392,25	391,1/393,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
7	315,32	316,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
8	394,22	393,2/395,1	7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
9	285,3	286,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
10	364,2	363,2/365,0	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
11	352,34	353,4	4-(4-Methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
12	351,44	352,4	2-[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
13	353,42	354,3	2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
14	313,35	314,3	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
15	382,25	381,4/383,0	7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
16	295,34	296,3	6,6a,7,11b-Tetrahydro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluorena-6-carbonsäureethylester
17	374,24	373,3/375,3	2-Brom-6,6a,7,11b-tetrahydro-4,5,11c-triaza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureethylester
18	315,39	316,3	4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
19	287,34	288,2	4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
20	299,32	300,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
21	378,23	377,1/379,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
22	315,32	316,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
23	384,22	383,1/385,1	7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
24	285,3	286,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
25	384,2	383,1/385,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
26	299,32	300,2	[4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
27	378,23	379,1	[7-Brom-4-(2-hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
28	375,42	374,2/376,2	[4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
29	454,32	451,2/453,1	[7-Brom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
30	359,42	360,2	[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
31	438,32	437,1/439,1	[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
32	345,4	346,2	[4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
33	424,3	423,1/425,1	[7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
34	454,32	453,2/455,1	[7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
35	424,3	423,2/425,1	[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
36	314,18	313,1/315,1	2-(7-Brom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
37	311,38	312,2	2-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
38	281,35	282,2	2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
39	277,38	278,2	2-(2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
40	356,28	357,2	2-(7-Brom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
41	402,34	403,1	4-(7-Brom-2-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl)-phenol
42	323,43	324,2	2-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
43	412,29	413,1	7-Brom-4-naphthalin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
44	376,25	375,4/377,4	7-Brom-4-m-tolyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
45	430,35	431,1	2-[7-Brom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
46	432,32	431,4/433,4	2-[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester
47	336,35	337,3	4-Methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
48	339,44	338,3	2-(4-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester
49	320,41	321,2	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
50	364,42	365,2	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure
51	412,90	413,3	6-Amino-7-chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid
52	421,52	422,4	7-Phenyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonitril
53	343,23	343,2	7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin
54	369,87	370,3	2-Chlor-6-phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-8H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-amin
55	352,41	353,3	6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-8H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diol

31

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
56	480,48	481,3	6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,8-dihydro-8H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
57	276,35	277,4	5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren
58	380,82	324,3 (M - Cl)	1-Chlor-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren-3,4-dicarbonitril
59	388,40	324,1 (M - COOH - OH)	12-Hydroxy-1,4-methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12b-tetrahydro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]anthracen-10-carbonsäure
60	322,38	323,2	3-Methyl-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol
61	308,35	309,3	5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol
62	343,23	343,2	3-Bromo-9-pyridin-2-yl-7,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren

Pharmakologische Tests

Erfindungsgemäße Verbindungen wurden nach von J P Devlin in "High throughput screening – the discovery of bioactive substances", Marcel Dekker, New York, 1997, S 275-453, beschriebenen Verfahren auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht. Ergebnisse dieser Tests sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt und belegen die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

10 **Tabelle 2 K_i-Wert der µ-Opiat-Rezeptor-Bindung**

Beispiel	K _i [µM]
51	1,4
52	1,4
53	2,5

Tabelle 3 % Hemmung der NMDA/MK801-Bindungsstelle

Beispiel	% Hemmung [10 µM]
51	40
52	47
53	44
61	40
62	40

Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

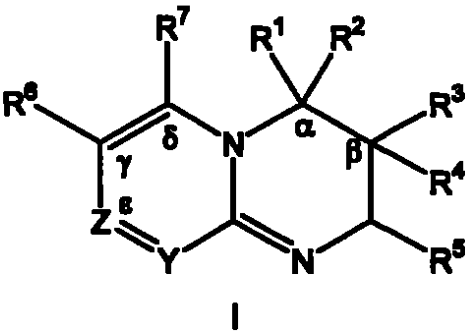
1 g des Hydrochlorids von 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure wurde in 1 l Wasser für
5 Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch
Zugabe von Natriumchlorid auf Isotone Bedingungen eingestellt

10

Ansprüche

1 Verbindung der allgemeinen Struktur I

5



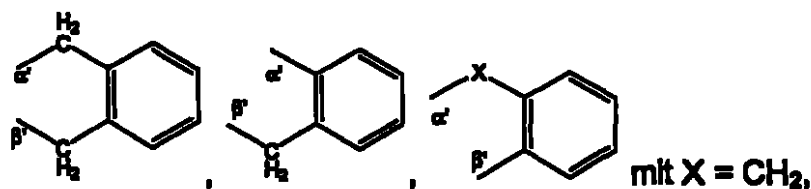
worin

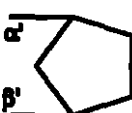
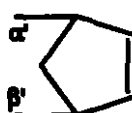
- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 10 | Y | CR ⁸ und |
| | Z | N bedeutet oder |
| | Y | N und |
| | Z | CR ⁸ bedeutet, |
| 15 | R ¹ und R ² | unabhängig voneinander H, OR ¹⁰ , SH, SR ¹⁰ , C ₁₋₁₂ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, |
| 20 | | Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl |
| 25 | | unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und |

- 5 Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,
- 10
- 15 R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
- 20 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
- 25 ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei
- 30 mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R^1 oder R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 oder R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_n\beta'$ mit $n = 2, 3, 4, 5$ oder 6 ,

5



O oder S,  oder  bedeutet und das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -

10

Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

15

20

 R^5

C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

25

5

10

15

20

25

30

Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder

- mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei
 Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt
 oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl,
 wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen Q
 bilden, wobei Q $\gamma\text{'-CR}^{16}=\text{CR}^{16}\text{-CR}^{17}=\text{CR}^{18}\text{-}\delta\text{'}$ bedeutet,
 das mit $\gamma\text{'}$ gekennzeichnete Ende von Q mit dem $\gamma\text{'}$ -
 Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
 Struktur I verbunden ist und das mit $\delta\text{'}$ gekennzeichnete
 Ende von Q mit dem $\delta\text{'}$ -Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und Y und Z
 wie oben definiert sind, oder R^6 und R^9 zusammen T
 bilden, wobei T $\gamma\text{'-CR}^{19}=\text{CR}^{20}\text{-CR}^{21}=\text{CR}^{22}\text{-}\epsilon\text{'}$ oder $\gamma\text{'-}$
 $\text{N}=\text{CR}^{20}\text{-CR}^{21}=\text{N-}\epsilon\text{'}$ bedeutet, das mit $\gamma\text{'}$ gekennzeichnete
 Ende von T mit dem $\gamma\text{'}$ -Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I und das mit $\epsilon\text{'}$
 gekennzeichnete Ende von T mit dem $\epsilon\text{'}$ -Kohlenstoffatom
 der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist,
 und R^7 und R^8 wie oben definiert sind,
- R^{10}**
 C_{1-6} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl

5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und
Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl
geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert
10 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

R¹¹ NH₂, NH(C₁₋₆-Alkyl), N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NH((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl),
N((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, C₁₋₆-Alkyl, wobei
Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
15 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei
Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
20 substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und
25 Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl
geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert
30 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

	R¹²	C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
5		
10		
	R¹³	C(=O)CH₃, C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
15	R¹⁴	H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
20		
25		
30		

5 O-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

10 R¹⁶, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CO₂H bedeuten, und

15 R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

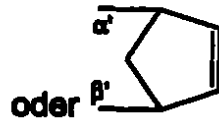
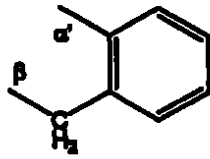
2 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 1 in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

25

3 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 und 2 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei Y N und Z CR⁹ bedeuten, einer der Reste R¹ und R² OR¹⁰, SR¹⁰, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R³ und R⁴ H oder C₁₋₈-Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der

30

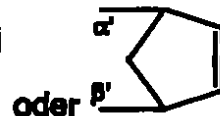
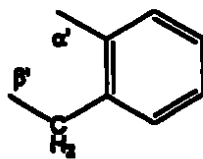
Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' ,



oder β' bedeutet, und die beiden anderen

Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeuten, R^5 C₃₋₇-Cycloalkyl, Heteroaryl, C(=O) R^{11} , CO₂H oder CO₂ R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO₂, C(=O) R^{14} , C₁₋₈-Alkyl, CF₃ oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH₂, OH oder C₁₋₈-Alkyl bedeutet, R^8 H, OH, CF₃ oder C₁₋₈-Alkyl bedeutet oder R^8 und R^9 gemeinsam T bilden, wobei T γ' -N=CR²⁰-CR²¹=N- ϵ' bedeutet, R^{10} C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C₁₋₈-Alkyl bedeutet, R^{14} OC₁₋₈-Alkyl bedeutet, R^{20} H oder CO₂H bedeutet und R^{21} H bedeutet

- 4 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 3 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei einer der Reste R^1 und R^2 O-(CH₂)₂-OH, S-Phenyl, Phenyl, 3-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2-Naphthyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W



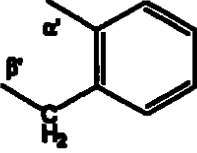
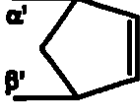
α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' , oder β' bedeutet, und

die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, C(=O)Phenyl, CO₂H oder CO₂Ethyl, R^6 H, Br, CO₂Ethyl oder Methyl bedeutet, R^7 H, NH₂, OH oder Methyl bedeutet und R^8 H, Cl, OH oder CF₃ bedeutet oder R^8 und R^9 gemeinsam T bilden, wobei T γ' -N=C(CO₂H)-CH=N- ϵ' bedeutet

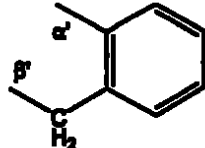
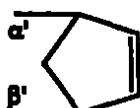
- 5 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 3 und 4 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus
- 5 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 10 7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
2-Brom-6,6a,7,11b-tetrahydro-4,5,11c-triaza-benzo[c]fluoren-8-carbonsäureethylester,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[12-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 15 7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 20 [7-Brom-4-(2-hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 25 [7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 30 [7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,

- 2-(7-Brom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
 2-(7-Brom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
 5 4-(7-Brom-2-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl)-phenol,
 7-Brom-4-naphthalin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
 7-Brom-4-m-tolyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
 10 2-[7-Brom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
 2-[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
 15 7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin,
 2-Chlor-6-phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-amin,
 6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diol,
 20 6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester,
 3-Methyl-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol,
 25 5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol,
 12-Hydroxyl-1,4-methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12b-tetrahydro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]anthracen-10-carbonsäure,
 3-Bromo-9-pyridin-2-yl-7,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren
 30

- 6 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 und 2 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei Y CR^8 und Z N bedeuten, einer der Reste R^1 und R^2 OR^{10} , SR^{10} , C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^3 und R^4 H oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W

- 5 bildet, wobei W  oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, C_{1-8} -Alkyl, CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $\text{O}-(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})$ -Aryl, CO_2H , CONH_2 oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^{10} C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-8} -Alkyl bedeutet und R^{14} OC_{1-8} -Alkyl bedeutet.
- 10

- 15 7 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 6 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei einer der Reste R^1 und R^2 $\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{-OH}$, S-Phenyl, Methyl, Phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl oder 3,4-Dimethoxy-phenyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit
- 20

- einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W  oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-($\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, $\text{C}(=\text{O})\text{Phenyl}$, CO_2H oder CO_2Ethyl , R^6 H, Cl, CN oder Phenyl
- 25

bedeutet, R^7 H, NH_2 oder CN bedeutet und R^8 H, Cl, CN, CO_2H oder $CONH_2$ bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

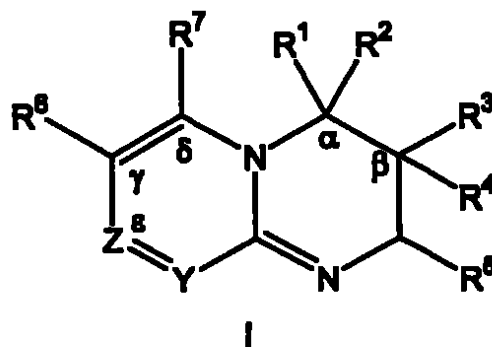
- 8 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 6
5 und 7 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die
Verbindungen ausgewählt sind aus
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-
10 a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-3,4-dihydro-
2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäureethylester,
15 4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure ethylester,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
20 carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
25 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-
cyclopropan-carbonsäureethylester,
4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-
a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
6,6a,7,11b-Tetrahydro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluorene-6-
30 carbonsäureethylester,
4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäureethylester,

- 4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
5 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
10 [4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
15 [4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
2-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
20 2-(2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
25 4-Methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-(4-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester,
4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
30 4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,

- 6-Amino-7-chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
 2-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol,
 5 4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
 6-Amino-7-chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
 7-Phenyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonitril,
 10 5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren,
 1-Chlor-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren-3,4-dicarbonitril,
 15 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

- 9 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

20

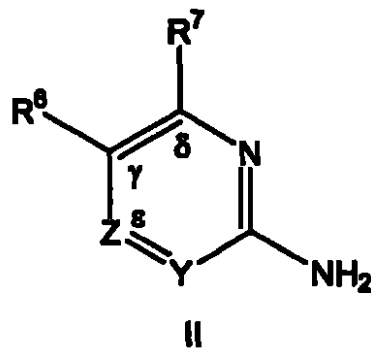


worin Y, Z und R¹ bis R⁷ wie in Anspruch 1 definiert sind,

25

dadurch gekennzeichnet, daß
 ein Heteroarylammin der allgemeinen Struktur II

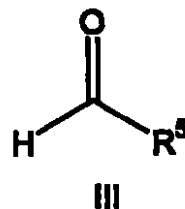
53



5 worin Y, Z, R⁶ und R⁷ wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß,
wenn R⁶ und R⁷ das wie oben definierte Q bilden, das mit γ'
gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit δ'
gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist, und daß,
10 wenn R⁶ und R⁸ das wie oben definierte T bilden, das mit γ'
gekennzeichnete Ende mit dem γ-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ε'
gekennzeichnete Ende mit dem ε-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist,

15

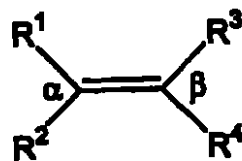
mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III



20

worin R⁵ wie oben definiert ist,

und einem Olefin der allgemeinen Struktur IV



IV

5 wenn R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß wenn einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV verbunden ist, In Gegenwart einer Säure umgesetzt wird

10

10 Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II mit dem Aldehyd der allgemeinen Struktur III und dem Olefin der allgemeinen Struktur IV in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt wird

15

11 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Trifluoressigsäure ist

20

12 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C und einer Reaktionszeit von 0,25 bis 12 h durchgeführt wird

25

13 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C durchgeführt wird

30

14 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösungsmittel Acetonitril ist.

15 Substanzbibliothek, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8

- 16 **Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 8**
- 5 17 **Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.**
- 10 18 **Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe**
- 15 19 **Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 8 sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthält**
- 20 20 **Verfahren zur Behandlung von Schmerzzuständen in einem Säugetier und/oder Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 8 verabreicht wird**
- 25
- 21 **Verfahren zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe in einem Säugetier und/oder Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis**
- 30 **8 verabreicht wird**

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/EP 01/11702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 C07D487/08 A61K31/519 A61P29/00
/(C07D487/04,239 00,239 00),(C07D487/04,241 00,239 00),
(C07D487/08,239 00,239 00),(C07D487/08,241 00,239 00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, MPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 795 555 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 17 September 1997 (1997-09-17) claim 1	1,16
A	US 4 219 649 A (KNOLL ET AL) 26 August 1980 (1980-08-26) abstract	1,16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

*A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

*E earlier document but published on or after the International filing date

*L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

*O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

*P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

*T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

*X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

*Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

*A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 February 2002

Date of mailing of the International search report

22/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6010 Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11702

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0795555	A	17-09-1997	AU 707530 B2 15-07-1999
			AU 7002296 A 17-04-1997
			EP 0795555 A1 17-09-1997
			KR 260292 B1 01-07-2000
			US 5843951 A 01-12-1998
			CA 2206080 A1 03-04-1997
			CN 1169149 A 31-12-1997
			WO 9711946 A1 03-04-1997
US 4219649	A	26-08-1980	HU 178910 B 28-07-1982
			AT 368156 B 27-09-1982
			AT 585278 A 15-01-1982
			AU 518364 B2 24-09-1981
			AU 3900978 A 21-02-1980
			BE 869832 A1 18-12-1978
			CA 1152989 A1 30-08-1983
			CH 637541 A5 15-08-1983
			CS 7805417 A1 15-05-1985
			DD 138320 A5 24-10-1979
			DE 2835004 A1 01-03-1979
			DK 367478 A ,B, 20-02-1979
			ES 473181 A1 01-04-1979
			FI 782527 A ,B, 20-02-1979
			FR 2416892 A1 07-09-1979
			GB 2006187 A ,B 02-05-1979
			GR 64913 A1 09-06-1980
			IL 55338 A 31-10-1985
			JP 1403910 C 09-10-1987
			JP 54048795 A 17-04-1979
			JP 62006554 B 12-02-1987
			NL 7808570 A 21-02-1979
			SE 435383 B 24-09-1984
			SE 7808770 A 20-02-1979
			SU 906378 A3 15-02-1982
			US 4291036 A 22-09-1981
			YU 196678 A1 31-10-1983

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkommen

PCT/EP 01/11702

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 C07D487/08 A61K31/519 A61P29/00
/(C07D487/04,239 00,239 00),(C07D487/04,241 00,239 00),
(C07D487/08,239 00,239 00),(C07D487/08,241 00,239 00)

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESSENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 795 555 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 17 September 1997 (1997-09-17) Anspruch 1	1,16
A	US 4 219 649 A (KNOLL ET AL.) 26 August 1980 (1980-08-26) Zusammenfassung	1,16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Mündes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14 Februar 2002

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

22/02/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 6816 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-6016

Besamlichter Rechner

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP 01/11702

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0795555 A	17-09-1997	AU 707530 B2	15-07-1999
		AU 7002296 A	17-04-1997
		EP 0795555 A1	17-09-1997
		KR 260292 B1	01-07-2000
		US 5843951 A	01-12-1998
		CA 2206080 A1	03-04-1997
		CN 1169149 A	31-12-1997
		WO 9711946 A1	03-04-1997
US 4219649 A	26-08-1980	HU 178910 B	28-07-1982
		AT 368156 B	27-09-1982
		AT 585278 A	15-01-1982
		AU 518364 B2	24-09-1981
		AU 3900978 A	21-02-1980
		BE 869832 A1	18-12-1978
		CA 1152989 A1	30-08-1983
		CH 637541 A5	15-08-1983
		CS 7805417 A1	15-05-1985
		DD 138320 A5	24-10-1979
		DE 2835004 A1	01-03-1979
		DK 367478 A ,B,	20-02-1979
		ES 473181 A1	01-04-1979
		FI 782527 A ,B,	20-02-1979
		FR 2416892 A1	07-09-1979
		GB 2006187 A ,B	02-05-1979
		GR 64913 A1	09-06-1980
		IL 55338 A	31-10-1985
		JP 1403910 C	09-10-1987
		JP 54048795 A	17-04-1979
		JP 62006554 B	12-02-1987
		NL 7808570 A	21-02-1979
		SE 435383 B	24-09-1984
		SE 7808770 A	20-02-1979
		SU 906378 A3	15-02-1982
		US 4291036 A	22-09-1981
		YU 196678 A1	31-10-1983



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen	100 50 661 5
Anmeldetag	13 Oktober 2000
Anmelder/Inhaber	Grünenthal GmbH, Aachen/DE
Bezeichnung	Substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine
IPC	C 07 D, A 61 K

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

München, den 22 November 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag[

Wehmayer

Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(G 2935)

Substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine

5

10

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

15

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.

20

Klassische Opiode wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z. B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorkrankheiten leiden, weniger wirksam.

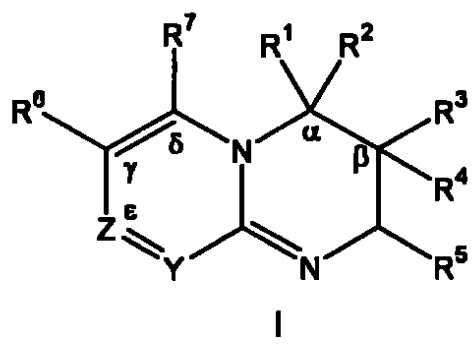
25

30

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch zur Therapie chronischer und neuro-

pathischer Schmerzen - eignen Darüber hinaus sollten diese Substanzen
möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der
Anwendung von Opioiden mit μ -Rezeptoraffinität wie Morphin auftreten,
wie z B Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder
5 Obstipation, hervorrufen

Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Struktur I
gelöst, die analgetisch wirksam sind Bei den erfindungsgemäßen
Verbindungen handelt es sich um substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-
10 a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen
Struktur I

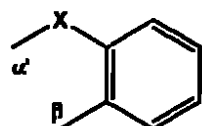
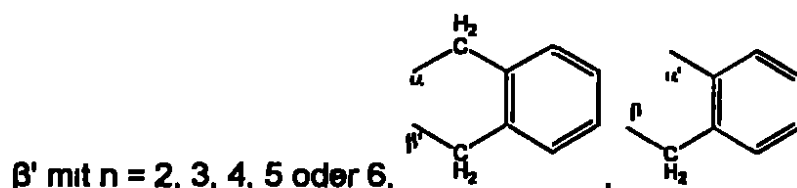


15 worin
Y CR^8 und
Z N bedeutet oder
Y N und
Z CR^9 bedeutet,
R¹ und R² unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei
20 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt
oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-,
25 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist
und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

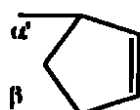
substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R^1 oder R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 oder R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_n-$

5



mit $X = CH_2, O$ oder S , oder



bedeutet und das mit α' gekennzeichnete Ende von

W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der

allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β'

10

gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der

Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der

andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei

Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder

ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

15

substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder

C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist

und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-

oder mehrfach substituiert ist,

R^5

C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist

20

und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-

oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei

Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert

oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei

Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder

25

ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder

5 mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,

10 R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist,

15 O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

20 CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl,

25

30

wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei $Q \gamma'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-\delta'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und Y und Z wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen T bilden, wobei $T \gamma'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ oder $\gamma'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind,

R^{10} C_{1-6} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}\text{-Alkyl})$ -Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-6}\text{-Alkyl})$ -Heteroaryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder

		ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
5	R ¹¹	NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , NH-Aryl, N(Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
10		
15		
20	R ¹²	C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
25		
30	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl, C(=O)O-t -Butyl (t-BOC) oder eine andere übliche Amino-Schutzgruppe bedeutet,

R¹⁴ H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl),
 N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
 ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 5 C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist
 und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
 ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 10 und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
 ist, bedeutet, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-
 15 Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OAryl,
 wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
 ist, oder O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 20 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 bedeutet,
R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN,
 C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
 25 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, CO₂H bedeuten, und
R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OH,
 C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 30 mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

Die Ausdrücke "C₁₋₆-Alkyl", "C₁₋₈-Alkyl" und "C₁₋₁₂-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 6 bzw. 1 bis 8 bzw. 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, d. h. C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyale bzw. C₁₋₈-Alkanyle, C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyale bzw. C₁₋₁₂-Alkanyle, C₂₋₁₂-Alkenyle und C₂₋₁₂-Alkinyale. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyale 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, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, n-Dodecyl, Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

Der Ausdruck "C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopropyl-2-carbonsäure, Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester und Cyclohexyl.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, u. a. Phenyle, Naphthyle und Anthracenyle. 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 Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl enthält. Besonders bevorzugte Aryl-Reste sind für die Zwecke dieser Erfindung m-Toluy, p-Hydroxy-phenyl, p-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl.

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 Heteroarylsubstituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen 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, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Pyrimidinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste sind für die Zwecke dieser Erfindung Pyridin-2-yl, Furan-2-yl, 5-Methyl-furan-2-yl und 5-Nitro-furan-2-yl.

Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bzw. "(C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₆-Alkyl, Aryl und Heteroaryl

die oben definierten Bedeutungen haben und über eine C₁₋₆-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I gebunden sind

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der mindestens 1, ggf auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, aber nicht aromatisch ist, und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heterocyclyl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindung der allgemeinen Struktur I (bzw II, III oder IV) über jedes beliebige Ringglied des Heterocyclyl-Restes erfolgen kann.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl" und "Alkynyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl, 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 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. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl Methyl, Ethyl, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ oder CF_3 .
- 10 In Bezug auf "Aryl", "Alkyl-Aryl", "Heteroaryl", "Alkyl-Heteroaryl", "Heterocyclyl", sowie "Cycloalkyl" 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, NH_2 , NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, $\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-Aryl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-Heteroaryl})_2$, $\text{N}(\text{Heterocyclyl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-OH})_2$, NO, NO_2 , SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-8}\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Heteroaryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{-Heteroaryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Heterocyclyl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{-Heterocyclyl}$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHAryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Heterocyclyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl-Aryl})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl-Heteroaryl})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Heterocyclyl})_2$, $\text{S}(\text{O})\text{-Alkyl}$, $\text{S}(\text{O})\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, SO_2NH_2 , SO_3H , Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, CF_3 , =O, =S, $\text{C}_{1-8}\text{-Alkanyl}$, $\text{C}_{2-8}\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_{2-8}\text{-Alkynyl}$, $-\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl-C}(\text{O})\text{O-C}_{1-8}\text{-Alkyl}$, Phenyl, Benzyl, Naphthyl und/oder Heterocyclyl, an einem oder ggf verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" sind dabei besonders

bevorzugte Substituenten OH, F, CH₃ und O-CH₃. Für "Heteroaryl" sind besonders bevorzugte Substituenten CH₃ und NO₂. Für "Cycloalkyl" sind besonders bevorzugte Substituenten CO₂H und CO₂Ethyl.

Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I, die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.

Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z. B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

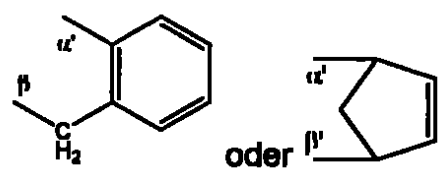
Alle erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum, nämlich das mit R⁵ substituierte Kohlenstoffatom der Struktur I. Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser

Verbindungen Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen Bevorzugt liegen die Verbindungen der allgemeinen Struktur I als enantiomerenreine Verbindungen vor

5

Eine Gruppe bevorzugter Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird von 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidinen, d h Verbindungen der allgemeinen Struktur I mit $Y = N$ und $Z = CR^8$, gebildet, in denen einer der Reste R^1 und R^2 OR^{10} , SR^{10} , C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W

10

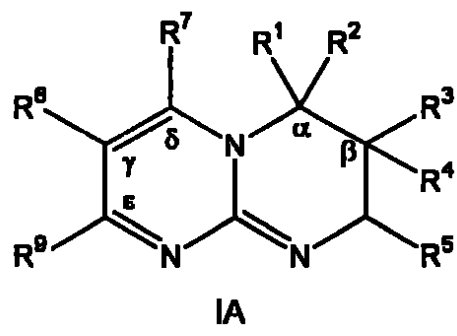


bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander H oder C_{1-12} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, C_{1-6} -Alkyl, CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, R^8 H, OH, CF_3 oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet oder R^8 und R^9 gemeinsam T bilden, wobei T $\gamma'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet, R^{10} C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-6} -Alkyl bedeutet, R^{14} OC_{1-6} -Alkyl bedeutet, R^{20} H oder CO_2H bedeutet und R^{21} H bedeutet

15

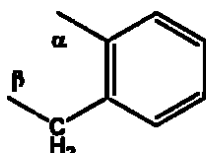
20

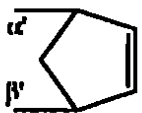
Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe sind hierbei 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IA



25

in denen einer der Reste R^1 und R^2 $O-(CH_2)_2-OH$, S-Phenyl, Phenyl, 3-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2-Naphthyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W



oder 

bedeutet, und die beiden anderen Reste von

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, C(=O)Phenyl, CO_2H oder CO_2Ethyl , R^6 H, Br, CO_2Ethyl oder Methyl bedeutet, R^7 H, NH_2 , OH oder Methyl bedeutet und R^8 H, Cl, OH oder CF_3 bedeutet oder R^8 und R^9 gemeinsam T bilden, wobei T $\gamma'-N=C(CO_2H)-CH=N-\epsilon'$ bedeutet

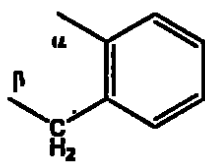
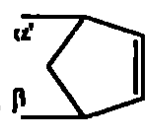
Die am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IA sind jene, die ausgewählt sind aus

- 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 2-Brom-6,6a,7,11b-tetrahydro-4,5,11c-triaza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureethylester,
- 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

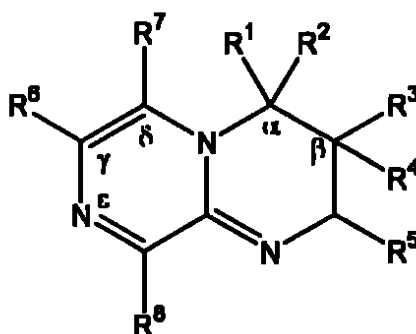
- 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
[7-Brom-4-(2-hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 5 [7-Brom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 10 [7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 15 2-(7-Brom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-(7-Brom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
4-(7-Brom-2-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl)-phenol,
- 20 7-Brom-4-naphthalin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7-Brom-4-m-toyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 25 2-[7-Brom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester,
2-[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester,
7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin,
- 30

2-Chlor-6-phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-amin,
 6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diol,
 5 6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester,
 3-Methyl-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol,
 5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol und
 10 12-Hydroxyl-1,4-methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12b-tetrahydro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]anthracen-10-carbonsäure,
 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

15 Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen wird von 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidinen, d h Verbindungen der allgemeinen Struktur I mit $Y = CR^8$ und $Z = N$, gebildet, in denen einer der Reste R^1 und R^2 H, OR^{10} , SR^{10} , C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem

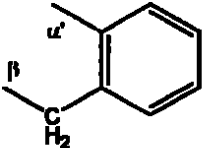
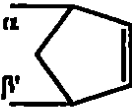
20 der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W  oder 
 bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, C_{1-8} -Alkyl, CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O-(C_{1-8} -Alkyl)-Aryl, CO_2H , $CONH_2$ oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^{10} C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-8} -Alkyl bedeutet und R^{14} OC_{1-8} -Alkyl bedeutet Diese Verbindungen können auch in Form eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze vorliegen

Besonders bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe sind hierbei 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IB



IB

- 5 in denen einer der Reste R^1 und R^2 O-(CH₂)₂-OH, S-Phenyl, Methyl, Phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl oder 3,4-Dimethoxy-phenyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W

- 10  oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, C(=O)Phenyl, CO₂H oder CO₂Ethyl, R^6 H, Cl, CN oder Phenyl bedeutet, R^7 H, NH₂ oder CN bedeutet und R^8 H, Cl, CN, CO₂H oder CONH₂ bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze
- 15

Die am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IB sind jene, die ausgewählt sind aus

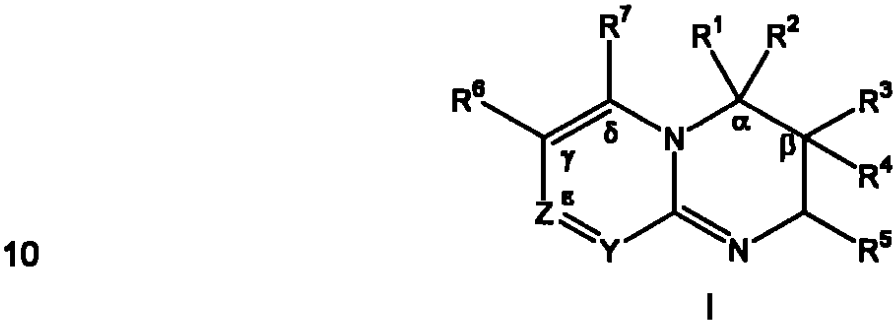
- 20 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,

- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
5 4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure ethylester,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
10 4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
15 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
6,6a,7,11b-Tetrahydro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluorene-6-carbonsäureethylester,
20 4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
25 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
30 [4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,

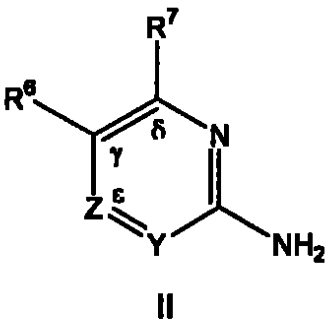
- [4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 5 [4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 2-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 10 2-(2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanöl,
- 2-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 4-Methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 15 2-(4-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
- 20 6-Amino-7-chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
- 2-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol,
- 25 4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
- 6-Amino-7-chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
- 7-Phenyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonitril,
- 30

5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren,
1-Chlor-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren-3,4-dicarbonitril,
5 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungs-
gemäßen Verbindungen der Struktur I und ihrer pharmazeutisch
annehmbaren Salze

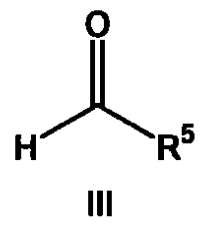


worin
Y, Z und R¹ bis R⁷ wie oben definiert sind,
das dadurch gekennzeichnet ist, daß
15 ein Heteroarylamin der allgemeinen Struktur II



20 worin Y, Z, R⁸ und R⁷ wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß, wenn
R⁸ und R⁷ das wie oben definierte Q bilden, das mit γ' gekennzeichnete
Ende von Q mit dem γ-Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der
allgemeinen Struktur II und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit
dem δ-Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II
verbunden ist, und daß, wenn R⁸ und R⁹ das wie oben definierte T bilden,

- das mit γ' gekennzeichnete Ende mit dem γ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende mit dem ϵ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist,
- 5 mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III

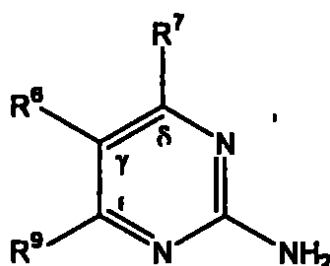


worin R^5 wie oben definiert ist,
und einem Olefin der allgemeinen Struktur IV



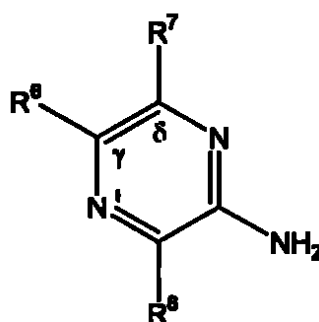
- 10 worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß wenn einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -
- 15 Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeineri Struktur IV und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV verbunden ist, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird

- 20 Zur Herstellung der erfindungsgemäßen 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IA werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren Heteroarylamine der allgemeinen Struktur IIA



IIA

worin R^6 , R^7 und R^9 wie oben für Formel II definiert sind, eingesetzt Zur Herstellung der erfindungsgemäßen 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur IB werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren Heteroarylamine der allgemeinen Struktur IIB



IIB

worin R^6 bis R^9 wie oben für Formel II definiert sind, eingesetzt

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt in einer "Eintopf"-Reaktion durchgeführt, bei der je ein Heteroarylammin der allgemeinen Struktur II, je ein Aldehyd der allgemeinen Struktur III und je ein Olefin der allgemeinen Struktur IV gleichzeitig miteinander umgesetzt werden

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I durchgeführt werden

Bei der eingesetzten Säure handelt es sich um eine anorganische oder organische Protonen- oder Lewis-Säure Bevorzugt wird die Reaktion in

Gegenwart einer organischen Säure, z B Essigsäure, Methansulfonsäure oder insbesondere Trifluoressigsäure, durchgeführt

5 Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann in jedem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die Reaktanten sich ausreichend lösen. Bevorzugt sind als Lösungsmittel organische Solventien, z B Dichlormethan oder insbesondere Acetonitril.

10 Die erfindungsgemäße Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I erfolgt zweckmäßig bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C, insbesondere bei 15 bis 40°C. Die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 15 Minuten bis 12 Stunden und kann den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

15 Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Heteroarylamine der allgemeinen Struktur II, die Aldehyde der allgemeinen Struktur III und die Olefine der allgemeinen Struktur IV sind käuflich erhältlich (von Acros, Geel, Avocado, Port of Heysham, Aldrich, Deisenhofen, Fluka, Seelze, Lancaster, Mülheim, Maybridge, Tintagel, Merck, Darmstadt, Sigma, 20 Deisenhofen, TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I können sowohl als freie Base als auch als Salz isoliert werden. Die freie Base der 25 Verbindung der allgemeinen Struktur I wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben dargelegten erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnene Base kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, 30 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure,

Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u. a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

10

Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur I in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u. a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomere z. B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

20

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Substanzbibliothek, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten allgemeinen Struktur I enthält. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Substanzbibliothek mindestens 15 und insbesondere mindestens 30 Verbindungen der allgemeinen Struktur I.

25

Dabei wird für die Zwecke der vorliegenden Erfindung unter einer "Substanzbibliothek" eine Gruppe von Verbindungen verstanden, die nach

30

dem gleichen Verfahren unter gleichen oder nahezu gleichen Reaktionsbedingungen und unter Variation eines Reagenzes oder mehrerer Reagenzien hergestellt werden. Eine solche Substanzbibliothek kann die Bibliotheksmitglieder sowohl als einzelne reine Verbindungen als auch als Mischung dieser Verbindungen enthalten. Mit Hilfe dieser Substanzbibliothek kann beispielsweise ein medizinisches Screening in einem oder mehreren in-vitro-Screening-Verfahren in automatisierter Form durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als analgetisch wirksam erwiesen. Daher ist auch ein Arzneimittel, das mindestens eine der erfindungsgemäßen und wie oben definierten Verbindungen der allgemeinen Struktur I bzw. eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umfaßt, Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel als isomerenreine, insbesondere enantiomerenreine bzw. diastereomerenreine, Verbindungen, aber auch als racemisches oder nicht-racemisches Gemisch vorliegen. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel ein pharmazeutisch annehmbares Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen enthält, insbesondere ein Hydrochlorid.

Darüber hinaus ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I, einschließlich ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren, auch als Racemate oder Enantiomerengemisch in Form ihrer freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I für weitere

Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I einschließlich

5 eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

10 Darüber hinaus sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten

15 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in Form von z. B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes,

20 Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I je nach galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z. B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe,

25 Konservierungsmittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine,

30 Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol,

- Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit

- Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, 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 u. a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I verzögert freisetzen.

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik

der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg A R Gennaro, 17 Ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind

So kann z B für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d h eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z B herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z B Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u a polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z B Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem

Schweregrad der Erkrankung Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I appliziert

5

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung

Beispiele

10

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von einem der folgenden Anbieter erworben Acros, Geel, Avocado, Port of Heysham, Aldrich, Deisenhofen, Fluka, Seeize, Lancaster, Mulheim, Maybridge, Tintagel, Merck, Darmstadt, Sigma, Deisenhofen, TCI, Japan, oder nach allgemeinen im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt

15

Die chromatographische Reinigung erfolgte an einer HPLC-RP-18-Säule der Fa Macherey-Nagel, Material NUCLEOSIL 100-3 C₁₈-HD ca 100 mm (VarioPrep), Innendurchmesser 21 mm, Laufmittel Wasser/Methanol, Gradient 50-100 % in ca 18 min, Fluß 10 ml/min, Detektion UV, Beckman 168 PDA

20

Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV (Semiautomatisierte Synthese)

25

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen Das Röhrchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert

30

1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und
Heteroarylaminkomponente II, 0,1 M, in Acetonitril,
1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds III in Acetonitril,
1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins IV in Acetonitril

5

Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Ruhrblöcke 10 h lang
gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen
wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

10

Das Rack mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage
gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml
Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze
wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch
detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde
die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt,
zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten
organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das
Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

15

20

Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR charakterisiert.
Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem
Massenspektrometer der Fa. Finnegan, LCQ Classic durchgeführt.
¹H-NMR-Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden
mit einem 300 MHz DPX Advance NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt.

25

Nach der angegebenen AAV wurden die Beispiele 1 bis 61 (s. Tabelle 1)
hergestellt. Die Beispiele 43 bis 45 wurden mittels reversed-phase-HPLC
aufgereinigt.

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
1	366,37	367,3	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
2	367,44	368,4	2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
3	335,4	336,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
4	343,38	344,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
5	313,35	314,1	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
6	392,25	391,1/393,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
7	315,32	316,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
8	394,22	393,2/395,1	7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
9	285,3	286,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
10	364,2	363,2/365,0	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
11	352,34	353,4	4-(4-Methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
12	351,44	352,4	2-[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
13	353,42	354,3	2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
14	313,35	314,3	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
15	392,25	391,4/393,0	7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
16	295,34	296,3	6,6a,7,11b-Tetrahydro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluorene-6-carbonsäureethylester
17	374,24	373,3/375,3	2-Brom-6,6a,7,11b-tetrahydro-4,5,11c-triaza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureethylester
18	315,39	316,3	4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
19	287,34	288,2	4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
20	299,32	300,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
21	378,23	377,1/379,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
22	315,32	316,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
23	394,22	393,1/395,1	7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
24	285,3	286,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
25	364,2	363,1/365,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
26	299,32	300,2	[4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
27	378,23	379,1	[7-Brom-4-(2-hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
28	375,42	374,2/376,2	[4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
29	454,32	451,2/453,1	[7-Brom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
30	359,42	360,2	[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
31	438,32	437,1/439,1	[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
32	345,4	346,2	[4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
33	424,3	423,1/425,1	[7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
34	454,32	453,2/455,1	[7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
35	424,3	423,2/425,1	[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
36	314,18	313,1/315,1	2-(7-Brom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
37	311,38	312,2	2-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
38	281,35	282,2	2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
39	277,36	278,2	2-(2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
40	356,26	357,2	2-(7-Brom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol

82
79

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
41	402,34	403,1	4-(7-Brom-2-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl)-phenol
42	323,43	324,2	2-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
43	412,29	413,1	7-Brom-4-naphthalin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
44	376,25	375,4/377,4	7-Brom-4-m-tolyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
45	430,35	431,1	2-[7-Brom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
46	432,32	431,4/433,4	2-[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
47	336,35	337,3	4-Methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
48	339,44	338,3	2-(4-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-cyclopropan-carbonsäureethylester
49	320,41	321,2	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin
50	384,42	385,2	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure
51	412,90	413,3	6-Amino-7-chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid
52	421,52	422,4	7-Phenyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonitril
53	343,23	343,2	7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin
54	369,87	370,3	2-Chlor-6-phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-amin

83
80

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Name
55	352,41	353,3	6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diol
56	460,48	461,3	6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester
57	276,35	277,4	5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren
58	360,82	324,3 (M – Cl)	1-Chlor-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren-3,4-dicarbonitril
59	388,40	324,1 (M – COOH – OH)	12-Hydroxy-1,4-methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12b-tetrahydro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]anthracen-10-carbonsäure
60	322,36	323,2	3-Methyl-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol
61	308,35	309,3	5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol

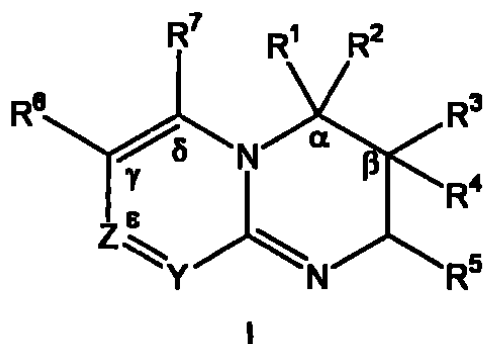
Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

- 5 1 g des Hydrochlorids von 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt

10

Ansprüche

1 Verbindung der allgemeinen Struktur I



worin

Y CR⁸ und
 Z N bedeutet oder
 Y N und
 Z CR⁹ bedeutet,

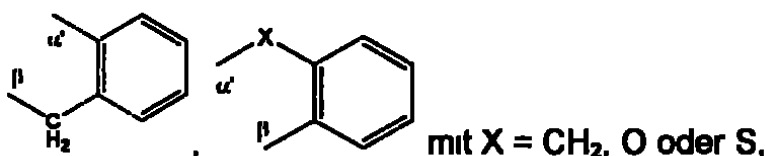
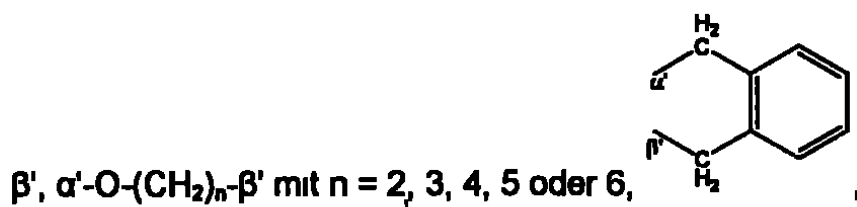
R¹ und R² unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R^1 oder R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 oder R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$

5



10

gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

15

R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und

25

5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,

20 R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein-

oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist,
 CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig
 oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 5 CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei
 Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt
 oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 10 mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl,
 wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q
 bilden, wobei Q γ'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-δ' bedeutet,
 15 das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-
 Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
 Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete
 Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und Y und Z
 20 wie oben definiert sind, oder R⁶ und R⁶ zusammen T
 bilden, wobei T γ'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-ε' oder γ'-
 N=CR²⁰-CR²¹=N-ε' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete
 Ende von T mit dem γ-Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I und das mit ε'
 25 gekennzeichnete Ende von T mit dem ε-Kohlenstoffatom
 der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden
 ist, und R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind,

30 R¹⁰ C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei

5 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
10 (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-
Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
15 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert
oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

20 R¹¹ NH₂, NH(C₁₋₆-Alkyl), N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NH((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl),
N((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl)₂, NH-Aryl, N(Aryl)₂, C₁₋₆-Alkyl, wobei
Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei
25 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
30 (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist

		und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
5		
	R ¹²	C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
10		
15		
	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t -Butyl (t-BOC) bedeutet,
20		
	R ¹⁴	H, NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , NH-Aryl, N(Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
25		
30		

ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, OC₁₋₈-Alkyl,
 wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt
 oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 OAryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

15

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 CO₂H bedeuten, und

20

R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 oder CO₂H bedeuten,

25

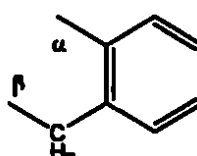
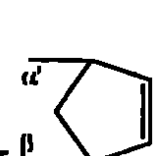
sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

30

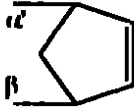
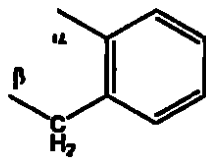
2 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 1 in Form
 ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren oder in Form von

Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze

- 5 3 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 und 2 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei Y N und Z CR⁹ bedeuten, einer der Reste R¹ und R² OR¹⁰, SR¹⁰, C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R³ und R⁴ H oder C₁₋₈-Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der

- 10 Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W  oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R¹, R², R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeuten, R⁵ C₃₋₇-Cycloalkyl, Heteroaryl, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet, R⁶ H, F, Cl, Br, CN, NO₂, C(=O)R¹⁴, C₁₋₈-Alkyl, CF₃ oder Aryl bedeutet, R⁷ H, F, Cl, Br, CN, NH₂, OH oder C₁₋₈-Alkyl bedeutet, R⁸ H, OH, CF₃ oder C₁₋₈-Alkyl bedeutet oder R⁸ und R⁹ gemeinsam T bilden, wobei T γ'-N=CR²⁰-CR²¹=N-ε' bedeutet, R¹⁰ C₁₋₈-Alkyl oder Aryl bedeutet, R¹¹ Aryl bedeutet, R¹² C₁₋₈-Alkyl bedeutet, R¹⁴ OC₁₋₈-Alkyl bedeutet, R²⁰ H oder CO₂H bedeutet und R²¹ H bedeutet

- 20 4 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 3 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei einer der Reste R¹ und R² O-(CH₂)₂-OH, S-Phenyl, Phenyl, 3-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl oder 2-Naphthyl bedeutet, einer der Reste R³ und R⁴ H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W
- 25



oder bedeutet, und die beiden anderen

Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, C(=O)Phenyl, CO₂H oder CO₂Ethyl, R^6 H, Br, CO₂Ethyl oder Methyl bedeutet, R^7 H, NH₂, OH oder Methyl bedeutet und R^8 H, Cl, OH oder CF₃ bedeutet oder R^8 und R^9 gemeinsam T bilden, wobei T γ '-N=C(CO₂H)-CH=N- ϵ ' bedeutet

5

5 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche

10

3 und 4 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus

7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,

7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

15

7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,

20

2-Brom-6,6a,7,11b-tetrahydro-4,5,11c-triaza-benzo[c]fluoren-6-carbonsäureethylester,

7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[12-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

25

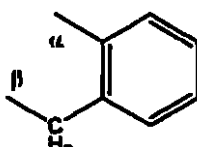
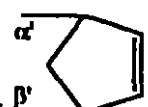
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

[7-Brom-4-(2-hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,

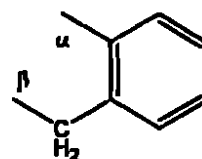
- [7-Brom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
5 [7-Brom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
10 2-(7-Brom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-oxo)-ethanol,
2-(7-Brom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-oxo)-ethanol,
15 4-(7-Brom-2-cyclohexyl-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl)-phenol,
7-Brom-4-naphthalin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7-Brom-4-m-tolyl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
20 2-[7-Brom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester,
2-[7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester,
25 7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin,
2-Chlor-6-phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-yl-amin,
6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-2,4-diol,
30

6-Phenylsulfanyl-8-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,8-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureethylester,
 3-Methyl-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol,
 5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-1,4a,10-triaza-phenanthren-2,4-diol,
 12-Hydroxyl-1,4-methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12b-tetrahydro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]anthracen-10-carbonsäure

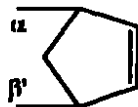
- 10 6 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 und 2 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei Y CR^8 und Z N bedeuten, einer der Reste R^1 und R^2 OR^{10} , SR^{10} , C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^3 und R^4 H oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W

- 15 bildet, wobei W  oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-7} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, C_{1-8} -Alkyl, CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O-(C_{1-8} -Alkyl)-Aryl, CO_2H , CONH_2 oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^{10} C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-8} -Alkyl bedeutet und R^{14} OC_{1-8} -Alkyl bedeutet

- 25 7 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 6 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei einer der Reste R^1 und R^2 O-(CH_2)₂-OH, S-Phenyl, Methyl, Phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl oder 3,4-Dimethoxy-phenyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit



einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W



bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und

R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl,

Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl,

5 C(=O)Phenyl, CO_2H oder CO_2 Ethyl, R^6 H, Cl, CN oder Phenyl

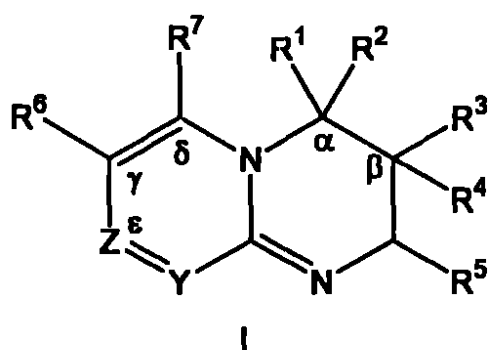
bedeutet, R^7 H, NH_2 oder CN bedeutet und R^8 H, Cl, CN, CO_2H oder

$CONH_2$ bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze ,

- 8 Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche
6 und 7 oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die
Verbindungen ausgewählt sind aus
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-
a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropancarbonsäureethylester,
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-3,4-dihydro-
2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäureethylester,
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure ethylester,
- 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure,
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-
carbonsäure,
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin,

- 2-[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
5 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
6,6a,7,11b-Tetrahydro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluorene-6-carbonsäureethylester,
4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
10 4-Phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
15 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
[4-(2-Hydroxy-ethoxy)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
20 [4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
25 [4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
2-Cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
30

- 2-(2-Cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 2-Cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 5 4-Methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 2-(4-Methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-cyclopropancarbonsäureethylester,
- 4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin,
- 10 4-Phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
- 6-Amino-7-chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
- 2-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol,
- 15 4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
- 6-Amino-7-chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäureamid,
- 20 7-Phenyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-9-carbonitril,
- 5,8-Methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren,
- 1-Chlor-5,8-methano-9-pyridin-2-yl-5,8,8a,9-tetrahydro-4bH-2,4a,10-triaza-phenanthren-3,4-dicarbonitril,
- 25 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze
- 9 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,
- 30

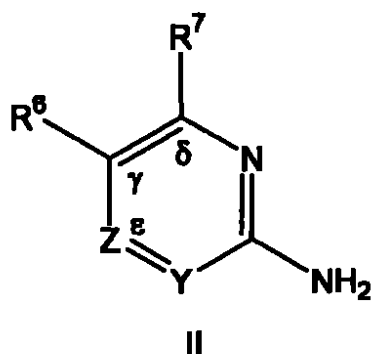


worin Y, Z und R^1 bis R^7 wie in Anspruch 1 definiert sind,

5

dadurch gekennzeichnet, daß

ein Heteroarylammin der allgemeinen Struktur II



10

worin Y , Z , R^6 und R^7 wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß,

wenn R^6 und R^7 das wie oben definierte Q bilden, das mit y'

gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom des

Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit δ'

15

gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom des

Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist, und daß,

wenn R^d und R^b das wie oben definierte T bilden, das mit γ'

gekennzeichnete Ende mit dem γ -Kohlenstoffatom des

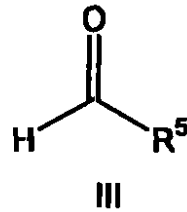
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ϵ'

20

gekennzeichnete Ende mit dem ε -Kohlenstoffatom des

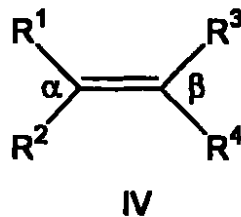
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist.

mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III



5 worin R⁵ wie oben definiert ist,

und einem Olefin der allgemeinen Struktur IV



10

worin R¹, R², R³ und R⁴ wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß wenn einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α-Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β-Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV verbunden ist,

15

in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird

20

10 Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II mit dem Aldehyd der allgemeinen Struktur III und dem Olefin der allgemeinen Struktur IV in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt wird

25

11 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Trifluoressigsäure ist

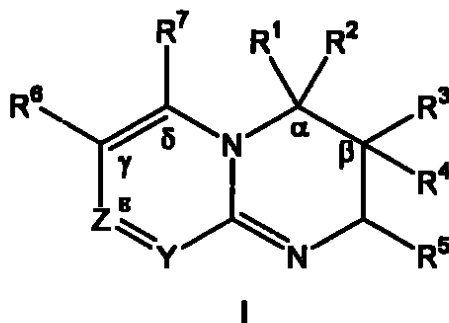
- 12 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C und einer Reaktionszeit von 0,25 bis 12 h durchgeführt wird
- 5
- 13 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C durchgeführt wird
- 10
- 14 Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösungsmittel Acetonitril ist
- 15
- 15 Substanzbibliothek, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8
- 15
- 16 Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem der Ansprüche 1 bis 8
- 20
- 17 Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz
- 25
- 18 Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 8 oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe
- 30
- 19 Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer

283
100

pharmazeutisch annehmbaren Salze nach einem der Anspruche 1 bis 8 sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthält

Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidine und 3,4-Dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur I



Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN, HOY 10 DE ABRIL DE 2 003, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, D C , REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTA DEL TRADUCTOR DE LOS DOCUMENTOS QUE SE TRADUCEN A CONTINUACIÓN FORMAN PARTE DE UN PAQUETE DE DOCUMENTOS PERTINENTES A UNA PATENTE SOLICITADA EN ALEMANIA, TODOS LOS CITADOS DOCUMENTOS ESTÁN UNIDOS MEDIANTE UN GANCHO SON CINTA

REPUBLICA ALEMANA

Prioridad de un documento relacionado con una solicitud de registro de una patente

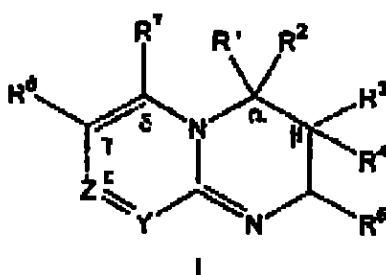
Numero de archivo	100 50 661 5
Fecha presentación	13 de octubre de 2 000
Solicitante / Domicilio	GRÜNENTHAL GmbH, Aachen/DE
Título	3,4-DIHIDRO-PRIMIDO[1,2-a]PIRIMIDINA Y 3,4-DIHIDRO-PIRAZINO[1,2-a]PIRIMIDINA SUSTITUIDAS
IPC	C 07 D, A 61 K

Lo anteriormente mencionado certifica que lo anexo aquí es una copia verdadera de los archivos de esta oficina de patentes

**Munich, el 2 de noviembre de 2 002
Oficina de Patentes y Marcas de Alemania
Del Presidente
(Firmado)**

REVINDICACIONES

1 Compuesto con la estructura general I



en donde

Y representa CR⁹ y

Z representa N, o bien

Y representa N y

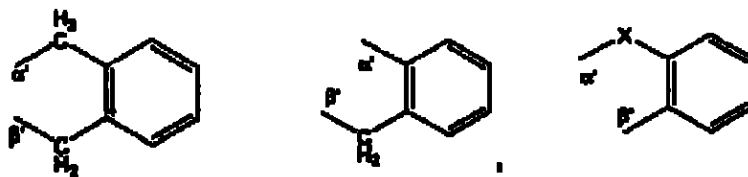
Z representa CR⁹,

R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroalquilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 elementos y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anilo, el cual anilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroanilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C₁₋₄)-anilo, el cual alquilo C₁₋₄ es de cadena recta o ramificada, y es

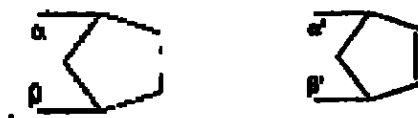
- 5 saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-6})-heteroanillo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroanillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, donde uno de los grupos R^1 y R^2 es H, y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, con la condición que cuando uno de R^1 y R^2 representa anillo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12}
- 10 R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-12} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anillo, el cual anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroanillo, el cual heteroanillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-anillo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-heteroanillo, el
- 15 cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroanillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, donde al menos uno de R^3 o R^4 es H, o bien
- 20 uno de los grupos R^1 o R^2 forman W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , el cual
- 25

W representa ' $-(CH_2)_n-$ ', con $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 , ' $-CH=CH_2-$ ', ' $-CH=CH-CH_2CH_2-$ ', ' $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ', ' $-CH_2-CH_2CH=CH-CH_2-CH_2-$ ', ' $-O-(CH_2)_m-$ ', con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,

5



con $X = CH_2, O$ o S ,



10

y el extremo de W indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, el otro de los grupos de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-22} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el otro grupo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-22} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces,

15

20

R^5 representa alquilo C_{1-22} , el cual alquilo C_{1-22} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-22} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 elementos, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anillo, el

25

cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien representa $C(=O)R''$, CO_2H o CO_2R'' ,

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NG_x , $NH(alquilo C_{1-6})$, $N(alquilo C_{1-6})_2$, $NH((alquilo C_{1-6})-arilo)$, $N((alquilo C_{1-6})-arilo)_2$, $NH-arilo$, $N(arilo)_2$, NHR^{10} , NO_2 , OH, SH, O-alquilo C_{1-6} o $SO_p-alquilo C_{1-6}$, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o $S(O)_q-arilo$, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo $C_{1-6})-arilo$ o $S(O)_r-(alquilo C_{1-6})-arilo$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, y r es 0, 1 o 2, CO_2H , $C(=O)R^{11}$, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, CF_3 , cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterocidilo, el cual heterocidilo es de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más

veces, o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien R^4 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-'$, el extremo de Q indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y Y y Z son como se definieron arriba, o bien R^4 y R^9 forman juntos a T, el cual T representa $'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-'$ o $'=CR^{20}-CR^{21}=N-'$, con el extremo de T indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 son como se definieron arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-10} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-10} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 elementos y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-6})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces

R^n representa NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo})$, $N((\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo})_2$, $NH\text{-arilo}$, $N(\text{arilo})_2$, cicloalquilo C_{3-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo}$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-heteroarilo}$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

R^m representa alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo}$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

R^o representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)\text{-fenilo}$ o $C(=O)O\text{-t-butilo}$ (t-BOC),

111

109

R^M representa H , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-8})\text{-arilo})$,
 $N((\text{alquilo } C_{1-8})\text{-arilo})_2$, $NH\text{-arilo}$, $N(\text{arilo})_2$, $\text{alquilo } C_{1-8}$, el cual alquilo es de
cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está
5 sustituido o está sustituido una o más veces, $\text{cicloalquilo } C_{3-8}$, el cual
 cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está
sustituido una o más veces, arilo , el cual arilo no está sustituido o está
sustituido una o más veces, o $(\text{alquilo } C_{1-8})\text{-arilo}$, el cual $\text{alquilo } C_{1-8}$ es de
cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está
10 sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o
está sustituido una o más veces, $O\text{-alquilo } C_{1-8}$, el cual alquilo es de
cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está
sustituido o está sustituido una o más veces, $O\text{-cicloalquilo } C_{3-8}$, el cual
 cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está
15 sustituido una o más veces, $O\text{-arilo}$, el cual arilo no está sustituido o está
sustituido una o más veces, u $O\text{-(alquilo } C_{1-8})\text{-arilo}$, el cual $\text{alquilo } C_{1-8}$ es de
cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está
sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o
está sustituido una o más veces,

R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y representan H , F , Cl , Br , I , OH , CN ,
 $\text{alquilo } C_{1-8}$, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado
o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, o
 CO_2H , y

.

R^p , R^{2p} , R^n y R^{2n} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, o CO_2H ,

5

así como sus sales farmacéuticamente admisibles

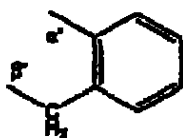
2 Compuestos con la estructura general I, según la reivindicación I, en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros puros o en forma de mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en una relación arbitraria de mezcla, así como sus sales farmacéuticamente admisibles

10

3 Compuestos con la estructura general I, según alguna de las reivindicaciones 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente admisibles, en los que Y representa N, y Z representa CR^p , uno de los grupos R^1 y R^2 representan OR^p , SR^p , alquilo C_{1-6} o arilo, uno de los grupos R^3 y R^4 representan H o alquilo C_{1-6} o uno de los grupos R^1 y R^2 junto con uno de los grupos R^3 y R^4 forman W, el cual W representa ' -

15

CH=CH



20

y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa H o alquilo C_{1-12} , R^5 representa cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo, $C(=O)R^n$, CO_2H o CO_2R^p , R^6 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^m$, alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo; R^7 representa H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH o alquilo C_{1-6} , R^8 representa H, OH, CF_3 o alquilo C_{1-6} o bien R^{2p} y R^p forman juntos a T, el cual T representa ' - $N=CR^{2p}-CR^p=N$ - ', R^{10} representa alquilo C_{1-6} o arilo, R^n

25

713
111

representa arilo, R^{20} representa alquilo C_{1-6} , R^{21} representa O-alquilo C_{1-6} , R^{22} representa H o CO_2H y R^{23} representa H

- 4 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con la reivindicación 3, o sus
5 sales farmacéuticamente admisibles, en los que uno de los grupos R^1 y R^2 son O-
(CH_2)₁₋₄-OH, S-fenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-
metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2-nafilo, uno de los
grupos R^3 y R^4 representan H o metilo, o uno de los grupos R^1 y R^2 forman W,
junto con uno de los grupos R^3 y R^4 , el cual W representa $-CH=CH-CH_2-CH_2-$;

10



y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H, R^5 representa ciclopropilo,
15 2-($C(=O)O$ -etilo)-ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, $C(=O)$ -fenilo, CO_2H o
 CO_2 etilo, R^6 representa H, Br, CO_2 etilo o metilo, R^7 representa H, NH_2 , OH o metilo,
y R^8 representa H, Cl, OH o CF_3 , o bien R^4 y R^8 forman juntos a T, donde T
representa $-N=C(CO_2H)-CH=N-$

- 20 5 Compuestos con la estructura general I, de acuerdo con las reivindicaciones 3 y
4 o sus sales farmacéuticamente admisibles, donde los compuestos se
seleccionan entre
éster etílico del ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-
a]pirimidin-2-carboxílico,
25 ácido 7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-

carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carbónico,

5

éster efílico del ácido 7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster efílico del ácido 2-bromo-6, 6a,7,11b-tetrahidro-4,5-11c-traza-benzo[c]fluoren-6-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10

ácido 7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15

[7-bromo-4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[7-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-metanona,

20

[7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

25

[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

- 2-(7-bromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-iloxi)-etanol,
2-(7-bromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-iloxi)-etanol,
4-(7-bromo-2-ciclohexil-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-
fenol,
- 5 éster etílico del ácido 7-bromo-4-naftalen-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-
a]pirimidin-2-carboxílico
- éster etílico del ácido 7-bromo-4m-tolil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-
carboxílico,
- éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-
10 pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico,
- éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-
a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico,
- 7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina,
2-cloro-6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo-
15 amina,
- 6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2,4-diol,
éster etílico del ácido 6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,8-dihidro-6H-
pirimido[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico,
- 3-metil-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-traza-
20 fenantren-2,4-diol,
- 5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-traza-fenantren-2,4-
diol,
- ácido 12-hidroxi-1,4-metano-5-piridin-2-ilo-1,4a,5,12b-tetrahidro-4H-6,7,8,11,12a-
pentaaza-benzo[a]antracen-10-carboxílico
- 25 3-bromo-9-piridin-2-ilo-7,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-traza-fenantreno

- 6 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente admisibles en los que Y representa CR⁸ y Z representa N, uno de los grupos R¹ y R² representa OR¹⁰, SR¹⁰, alquilo C₁₋₆ o arilo, R³ y R⁴ representan H o alquilo C₁₋₆ o bien uno de los grupos R¹ y R² forma a W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, el cual W es



- 10 , y los otros dos grupos de R¹, R², R³ y R⁴ representan H o alquilo C₁₋₆, R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo, C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹¹, R⁶ representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, C(=O)R¹¹, alquilo C₁₋₆, CF₃ o arilo, R⁷ representa H, F, Cl, Br, CN, NH₂, OH o alquilo C₁₋₆, R⁸ representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, O-(alquilo C₁₋₆)-arilo, CO₂H, CONH₂ o alquilo C₁₋₆, R⁹ representa alquilo o arilo, R¹⁰ representa arilo, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ y R¹² representa O-alquilo C₁₋₆

- 7 Compuestos con la estructura general I de acuerdo la reivindicación 6 o sus sales farmacéuticamente admisibles, en la que uno de los grupos R¹ y R² representa O-(CH₂)₂-OH, S-fenilo, metilo, fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxi-fenilo o 3,4-dimetoxi-fenilo, uno de los grupos R³ y R⁴ representa H o metilo, o bien uno de los grupos R¹ y R² forma W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, el cual W es



y los otros dos grupos de R¹, R², R³ y R⁴ representan H, R⁵ representa ciclopropilo, 2-(C(=O)O-eti)-ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, 5-metil-furan-2-ilo, 5-nitro-furan-2-ilo, C(=O)fenilo, CO₂ o CO₂etilo, R⁶ representa H, Cl, CN o fenilo, R⁷ representa H, NH₂ o CN, y R⁸ representa H, Cl, CN, CO₂H o CONH₂, así como sus sales farmacéuticamente admisibles

8 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 o 7, o sus sales farmacéuticamente admisibles, donde los compuestos se seleccionan entre

10 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
alpirimidina,
éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
alpirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

15 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2(5-metil-furan-2-ilo)-3 4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
alpinimidina,
éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
alpirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-
carboxílico,

20 ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-carboxílico,

4-(4-metoxi-fenil)-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidina,

éster etílico del ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
alpirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico

25 éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-

alpirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
alpirimidin-2-carboxílico,

5

éster etílico del ácido 6,6a,7,11b-tetrahidro-3,5,11c-traza-benzo[c]fluoreno-6-
carboxílico,

éster etílico del ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-
carboxílico,

ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-carboxílico,

10

ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-
carboxílico,

ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-carboxílico,

[4-(2-hidroxietoxi)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[4-(4-hidrox-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-ilo]-
fenil-metanona,

15

[4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-ilo]-fenil-
metanona,

[4-(4-hidroxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-ilo]-fenil-
metanona,

2 ciclopropil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidina,

20

2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidina,

2-(2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-4-ilo]-etanol,

2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidina,

4-metil-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidina,

éster etílico del ácido 2-(4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-alpirimidin-2-
ilo]-ciclopropano carboxílico,

25

4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
ácido 4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,
amida del ácido 6-amino-7-cloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-
pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,

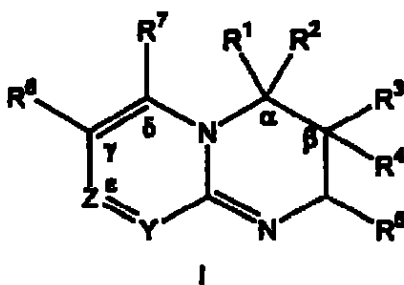
5 2-fenilsulfanil-3-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]quinolin-10-ol,
ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-
carboxílico,
amida del ácido 6-amino-7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-
pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,

10 7-fenil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-
carbonitrilo,
5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-imaza-fenantreno,
1-cloro-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-triaza-
fenantreno-3,4-dicarbonitrilo,

15 así como sus sales farmacéuticamente admisibles

9 Procedimiento de obtención de compuestos con la estructura general I, de
acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, y de sus sales
farmacéuticamente admisibles,

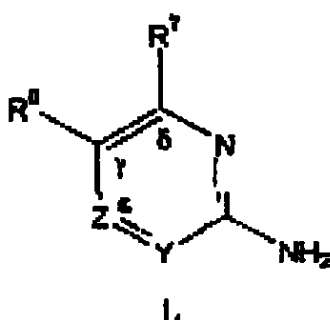
20



25 donde Y Z y R¹ a R⁷ son como se definen en la reivindicación 1,

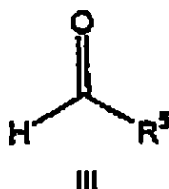
caracterizado porque

una heteroarilamina con la estructura general II

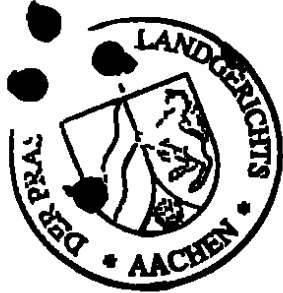


en donde Y, Z, R⁶ y R⁷ son como se definieron arriba, con la condición que cuando R⁶ y R⁷ formen Q como se definió arriba, el extremo de Q con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de Q marcado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y que cuando R⁶ y R⁷ forman T como se definió arriba, el extremo indicado con ' del T se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de T indicado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II,

se hace reaccionar con un aldehído con la estructura general III



donde R⁵ es como se definió arriba,

**ASSIGNMENT****CESION**

The undersigned

El abajo firmado(s)

see enclosure

Domiciled in

Domiciliado(s) en

see enclosure

State(s) under oath to be sole and true inventor(s) of

Declara bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

Substituted 3,4-dihydro-pyrimido[1,2-a]pyrimidines and 3,4-dihydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidines

3,4-Dihidro-Pirimido[1,2-a]Pirimidina y 3,4-dihidro-Pirazino[1,2-a]Pirimidina Sustituidas

(Priority DE 100 50 661 5 of October 13, 2000)

Declara así mismo que cede y transfiere, sin limitación, a favor de la sociedad

State as well, that assign, without reservations or limitations, in favor of

Domiciliada en

Grünenthal GmbH

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de

Domiciled in

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen

COLOMBIA

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of

COLOMBIA

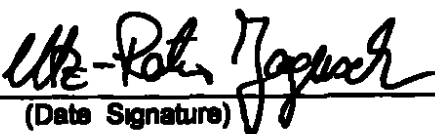
Dr Matthias GERLACH
Pfarrgasse 1
D-63636 Brachtal
Federal Republic of Germany

13.02.03 
(Date, Signature)

Dr Cornna SUNDERMANN (née MAUL)
Oppenhoffallee 83 – 85
D-52066 Aachen
Federal Republic of Germany

22.1.03 
(Date, Signature)

Utz-Peter JAGUSCH
Bismarckstraße 161
D-52066 Aachen
Federal Republic of Germany

22.01.03 
(Date, Signature)

T23
121

Urkundenrolle Nummer 100 für 2003

Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten

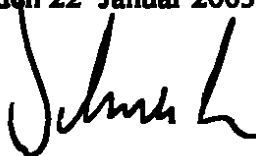
1 Frau Dr Corinna Sundermann geborene Maul,
geboren am 3 April 1970,
wohnhaft Oppenhoffallee 83-85 in 52070 Aachen

2 Herrn Utz-Peter Jagusch,
geboren am 21 Juni 1967,
wohnhaft Bismarckstraße 161 in 52066 Aachen,

beglaubige ich hiermit

Aachen, den 22 Januar 2003




Notar

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von Herrn Notar Schneider

3 in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4 sie ist versehen mit dem Dienstlegel des Notars

Bestätigt

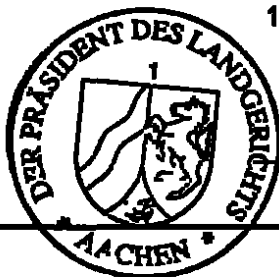
5 in Aachen , 6 am 23 Januar 2003

7 durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8 unter Nr 91 aE - 9 381-9 383

9 Stempel

10 Unterschrift



fu bes
(Gerber)

Nr. 46 der Urkundenrolle für 2003

Dass

Herr Dr Matthias Gerlach, geboren am 29 Januar 1966,
wohnhaft Pfarrgasse 1, 63636 Brachttal-Schlierbach

-ausgewiesen durch Vorlage seines amtlichen, gültigen mit Lichtbild
versehenen Personalausweises-

vorstehende Unterschrift eigenhändig vor mir vollzogen hat, beglau-
bige ich hiermit.

Gelnhausen, den 13 Februar 2003


Dr. Hamm
Notar

Kostenberechnung

Geschäftswert 3 000,00 Euro
Gebühr §§ 141, 32, 45 I KostO
Postgebühren §§ 137, 152 KostO

16 % MwSt

10,00 Euro
3,00 Euro
13,00 Euro
2,08 Euro
15,08 Euro




Dr. Hamm
Notar

126
124

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

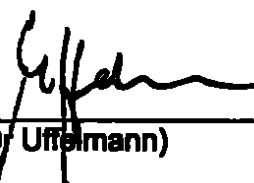
- 1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2 ist unterschrieben von Dr. Wolfgang Hamm, Gelnhausen
- 3 in Ihrer oder seiner Eigenschaft als Notar
- 4 Sie ist versehen mit dem Dienststempel und dem Dienstsiegel
des Notars Dr. Wolfgang Hamm, Gelnhausen

Bestätigt

- 5 in Hanau
- 6 am 18. Februar 2003
- 7 durch den Präsidenten des Landgerichts in Hanau
- 8 unter Nr. 83/03
- 9 Siegel/Stempel

- 10 Unterschrift
in Vertretung




(Dr. Uffmann)

Kostenrechnung

Gebühr gemäß Nr. 4 des Gebührenverzeichnisses
des Hessischen Justizkostengesetzes =

10,00 €

Traducción oficial del idioma alemán no 34-10

Hoja 1

Amba hay un sello redondo del Juzgado de Primera Instancia de Aachen

Hoja 3

Registro de documentos no. 100 para 2003

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores trazadas ante mí por las siguientes personas a quienes conozco personalmente

- 1 señora Dr Corinna Sundermann con apellido al nacer Maul,
nacida el 3 de abril de 1970,
domiciliada en Oppenhoffallee 83-85 en 52070 Aachen
- 2 señor Utz-Peter Jagusch
nacido el 21 de junio de 1967,
domiciliado en Bismarckstraße 181 en 52068 Aachen

Aachen, el 22 de enero de 2003

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Johannes Schneider en Aachen

Hoja 4

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País República Federal de Alemania

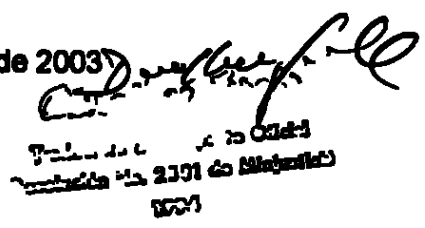
Este documento público

- 2 ha sido firmado por el notario Schneider
- 3 en su calidad de notario en Aachen
- 4 está provisto con el sello oficial del notario

Confirmado

5 en Aachen

6 el 23 de enero de 2003



126

126

10 Firma

41

ST-31

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

3
4
5

1

11-11-75

SUMME
27 JUL

Dr. J. C. [unclear]
[unclear] [unclear] [unclear]
[unclear] [unclear] [unclear]

**3,4-Dihidro-pirimido[1,2-a]pirimidina y 3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]pirimidina
sustituidas**

La presente invención se refiere a 3,4-dihidro-pirimido[1,2-a]pirimidina y 3,4-dihidro-
5 pirazino[1,2-a]pirimidina sustituidas, procedimientos para su preparación, bibliotecas
de las sustancias que las contienen, medicamentos que contienen, medicamentos que
contienen estos compuestos, el empleo de esos compuestos para preparar
medicamentos para el tratamiento del dolor, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus
aunum y/o diarrea, así como las preparaciones farmacéuticas que contienen estos
10 compuestos

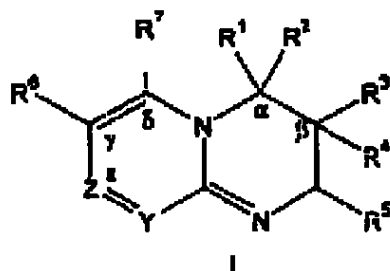
El tratamiento de condiciones de dolor crónico y no crónico tiene una gran importancia
en medicina. Existe una demanda mundial de terapias efectivas con un tratamiento
orientado a resultados, adecuado para el paciente, de condiciones de dolor crónico y
15 no crónico, que en adelante se deberán entender como tratamientos eficaces y
satisfactorios para el paciente

Los opioides clásicos como la morfina tienen buena eficacia en la terapia de dolores de
fuertes a muy fuertes. Sin embargo, su empleo se reduce debido a sus conocidos
20 efectos secundarios, como por ejemplo depresión respiratoria, vómitos, sedamiento,
constipación y desarrollo de tolerancia. Además, son menos efectivos en dolores
neuropáticos o incidentales, de los cuales sufren en especial los pacientes de tumores.

La presente invención tiene entonces la tarea de poner a disposición compuestos
analgésicamente efectivos que sean adecuados para terapia del dolor, en especial
25 también para terapia de dolores crónicos y neuropáticos. Si es posible, las sustancias

empleadas para ello no deben tener efectos los efectos secundarios que se suelen presentar en el uso de los opioides con afinidad a receptores , como la morfina, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o constipación

- 5 Esta tarea se resuelve con los compuestos que tienen la estructura general I, que tienen eficacia analgésica En los compuestos de acuerdo con esta invención se manejan 3,4-dihidro-pirimido[1,2-a]pirimidina y 3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]pirimidina sustituidas con la estructura general I



donde

10

X representa CR⁶ y

Z representa N, o bien

Y representa N y

Z representa CR⁶,

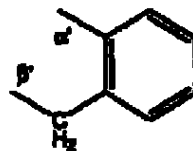
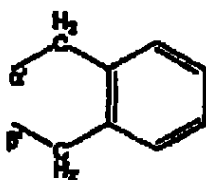
- 15 R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es de cadena recta o es ramificado y saturado o no saturado, y no sustituido o sustituido una o más veces, cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no sustituido o una o más veces sustituido, heterociclilo, el cual heterociclilo es de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, y es saturado o
- 20 no saturado y no sustituido o sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido, o está sustituido una o más veces, (alquilo C₁₋₆)-arilo, donde el

alquilo C_{1-6} es de cadena recta o es ramificado, y está saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo es no sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-6})-heteroarilo, donde el alquilo C_{1-6} es de cadena recta o es ramificado, y está saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, donde uno de los grupos R^1 y R^2 es H, y el otro no es H, con la condición que cuando uno de los grupos R^1 y R^2 representan anillo, el otro representa H o alquilo C_{1-20}

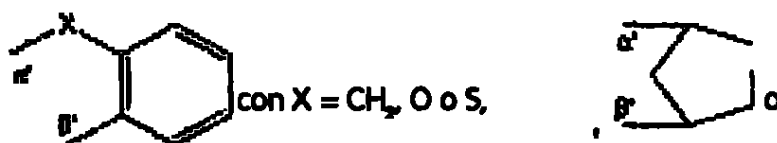
- 10 R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-20} el cual alquilo C_{1-20} es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-20} el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido, o está sustituido una o más veces, anillo, el cual anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-6})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o es ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, donde al menos uno de los grupos R^3 y R^4 es H, o bien

uno de los grupos R^1 y R^2 forma un anillo W con uno de los grupos R^3 o R^4 , donde W es

' $-(CH_2)_n-$, con $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 , ' $-CH=CH-CH_2-$, ' $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, ' $-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2CH_2-$, ' $-O-(CH_2)_n-$, con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,



5



10

extremo de W indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, el otro de los grupos de R^1 y R^2 representan H o alquilo C_{1-20} el cual alquilo es de cadena recta o saturado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el otro de los grupos R^3 y R^4 representa alquilo C_{1-20} el cual alquilo es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces,

15

R^2 representa alquilo C_{1-20} el cual alquilo C_{1-20} es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-20} el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclo, el cual heterociclo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces. (alquilo C_{1-4})-arilo, el cual alquilo C_{1-4} es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado y no está sustituido o

20

25

está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, $C(=O)R^n$, CO_2H o CO_2R^m ,

- 5 R^4 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(alquilo C_{1-6})$, $N(alquilo C_{1-6})_2$, $NH((alquilo C_{1-6})-arilo)$, $N((alquilo C_{1-6})-arilo)_2$, $NH-anillo$, $N(anillo)_2$, NHR^m , NO_2 , OH, SH, O-alquilo C_{1-6} o $S(O)_p$ -alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está sustituido una o más veces, y p es 0, 1 o 2, O-anillo o $S(O)_q$ -anillo, el cual anillo no
- 10 está sustituido o está sustituido una o más veces, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C_{1-6})-arilo o $S(O)_r$ -(alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o es ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, y r es 0, 1 o 2, CO_2H , $C(=O)R^m$, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o es
- 15 ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, CF_3 , cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anillo, el cual anillo no está
- 20 sustituido o está sustituido una o más veces, o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien R^4 y R^7 forman juntos a Q, donde Q representa $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-$, el extremo de Q indicado con $'$ está enlazado con el átomo del compuesto de la estructura general I, y el extremo de Q marcado con $'$ está enlazado con el átomo de carbono del
- 25 compuesto con la estructura general I, y Y y Z son como se definieron arriba, o

bien R^4 y R^5 forman juntos a T, donde T representa $'-CR^7=CR^8-CR^9=CR^{10}-'$, o bien $'-N=CR^{11}-CR^{12}N-'$, el extremo de T marcado con $'$ está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y el extremo marcado de T marcado con $'$ está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo es de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anilo, el cual anilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-8})-arilo, el cual alquilo C_{1-8} es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-8})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-8} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces

R^{11} representa NH_2 , NH (alquilo C_{1-8}), N (alquilo C_{1-8}), NH ((alquilo C_{1-8})-arilo), N ((alquilo C_{1-8})-arilo), NH -arilo, N (arilo), alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anilo, el cual anilo no está

sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-6})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

5

- 10 R^2 representa alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

15

R^3 representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ fenilo, $C(=O)O$ -t-butilo (T-BOC) o algún otro grupo amino acostumbrado de protección

- 20 R^4 representa H, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6}) $_2$, NH ((alquilo C_{1-6})-arilo), N ((alquilo C_{1-6})-arilo) $_2$, NH -arilo, N (arilo) $_2$, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-6})-arilo, el cual alquilo

25

C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, O-alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, O-cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, O-anillo, el cual anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien O-(alquilo C_{1-6})-anillo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, OH, CN, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien CO_2H , y

R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien CO_2H ,

así como sus sales fisiológicamente admisibles

En el sentido de esta invención, los términos "alquilo C_{1-6} ", "alquilo C_{1-8} " y "alquilo C_{1-12} " comprenden los grupos hidrocarburo ácido saturado o no saturado, que sean ramificados o de cadena recta, así como no sustituidos o sustituidos una o más veces, con 1 a 6, 1 a 8 y 1 a 12 átomos de carbono, respectivamente, esto es, alcanilos C_{1-6} ,

alquenilos C_{2-6} y alquinilos C_{2-6} , o alcanilos C_{1-6} , alquenilos C_{2-6} y alquinilos C_{2-6} , o alcanilos C_{1-6} , alquenilos C_{2-12} y alquinilos C_{2-12} , respectivamente. Aquí, los alquenilos tienen al menos un doble enlace $C=C$ y los alquinilos tienen al menos un triple enlace CC . Es provechoso seleccionar entre el grupo que comprende a los grupos metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-octilo, n-decilo, n-dodecilo, etilenilo (vinilo), etnilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_2$, $-C(=CH_2)-CH_2$), propinilo ($-CH-CCH$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexanilo, octenilo y octinilo.

- 10 El término "cicloalquilo C_{3-8} " significa, para fines de esta invención, hidrocarburos cíclicos con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden ser saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o más veces. Es preferible seleccionar cicloalquilos C_{3-8} entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Para fines de la presente
- 15 Invención se prefieren en especial el ciclopropilo, ácido ciclopropil-2-carboxílico, éter etílico del ácido ciclopropil-2-carboxílico y ciclohexilo.

El término "arilo" significa, para fines de esta invención, hidrocarburos aromáticos, entre otros fenilos, naftilos y antracenilos. Los grupos arilo también pueden estar

20 condensados con otros sistemas de anillo saturado, parcialmente no saturado o aromático. Cada grupo arilo puede no estar no sustituido, o estar sustituido una o más veces, los cuales sustituyentes arilo pueden ser iguales o distintos y estar en cada una de las distintas posiciones del arilo. Es provechoso seleccionar el arilo entre el grupo formado por fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Se prefieren en especial los grupos arilo, para

25 fines de esta invención, m-toluido, p-hidroxi-fenilo, p-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-

metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-fluorofenilo, 1-naftilo y 2-naftilo

El término "heteroarilo" representa un grupo aromático cíclicos de 5, 6 o 7 miembros que al menos tenga 1, aunque también puede tener 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde
5 los heteroátomos son iguales o distintos, y el heterocido puede no estar sustituido o estar sustituido una o más veces, en el caso de la sustitución en el heterocido los sustituyentes heteroarilo pueden ser iguales o distintos y estar en cualquier posición posible del heteroarilos. También, el heterocido puede ser parte de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferidos son de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere
10 que el grupo heteroarilo se seleccione entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indolilo, indazolilo, punnilo, pirimidinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, donde el enlace en los compuestos
15 con la estructura general I es a través de cada elemento posible del anillo del grupo heteroarilo. Se prefieren en especial, para fines de esta invención, los grupos piridin-2-ilo, furan-2-ilo, 5-metil-furan-2-ilo y 5-nitro-furan-2-ilo.

Los términos "(alquilo C₁₋₆)-arilo" y "(alquilo C₁₋₆)-heteroarilo" representan, para fines de la
20 presente invención, al alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo, respectivamente, que tienen los significados que se definieron arriba, y que están enlazados a través de un grupo alquilo C₁₋₆ con el compuesto con la estructura general I.

El término "heterociclilo" representa un grupo orgánico cíclico con 3, 4, 5 o 6 miembros, que cuando menos tiene 1, aunque también puede tener 2, 3, 4 o 5 heteroátomos,
25 donde los heteroátomos son iguales o distintos, y el grupo cíclico puede ser saturado o

no saturado, pero no aromático, y que puede no estar sustituido o estar sustituido una o más veces. También, el heterociclo puede ser una parte de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere que el grupo heterocíclico se seleccione entre el grupo formado por tetrahydrofurilo, tetrahydropiranylo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde el enlace con el compuesto con la estructura general I (o II, III o IV) puede hacerse a través de cada elemento posible del anillo del grupo heterocíclico.

En relación con "alquilo", "alcanilo", "alqueno" y "alquino" se entiende, con el término "sustituido" en el sentido de esta invención, la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilo-arilo, NH-alquilo-heteroarilo, NH-heterocíclico, NH-alquilo-OH, N(alquilo)_x, N(alquilo-arilo)_x, N(alquilo-heteroarilo)_x, N(heterocíclico)_x, N(alquilo-OH)_x, NO, NO_x, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilo-arilo, S-alquilo-heteroarilo, S-heterocíclico, S-alquilo-OH, S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilo-arilo, O-alquilo-heteroarilo, O-heterocíclico, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)-alquilo C₁₋₄, C(=S)-alquilo C₁₋₄, C(=O)-arilo, C(=S)-arilo, C(=O)-alquilo C₁₋₄-arilo, C(=S)-alquilo C₁₋₄-arilo, C(=O)-heteroarilo, C(=S)-heteroarilo, C(=O)-heterocíclico, C(=S)-heterocíclico, CO₂H, CO₂-alquilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH(alquilo-arilo)_x, C(=O)N(alquilo-heteroarilo)_x, C(=O)N(heterocíclico)_x, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, donde se debe entender como sustituidos más veces que son aquellos grupos que o bien estar sustituidos en átomos distintos o bien iguales, como por ejemplo dos o tres veces, como por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C como en el caso del CF₃, o del CH₂CF₃, o bien en lugares distintos, como en el caso de-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La sustitución múltiple puede hacerse con sustituyentes iguales o diferentes. Se prefiere en especial, para fines

de la presente invención, que alquilo represente metilo, etilo, $\text{CH}_2\text{-C}_2\text{-OH}$ o CF_3

En relación con "arilo", "alquilo-arilo", "heteroarilo", "alquilo-heteroarilo", "heterociclilo", y "cicloalquilo" se entiende, para fines de esta invención, como "sustituido una o más veces", la sustitución simple o múltiple, como por ejemplo doble o triple, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema de anillo con F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo, NH-arilo, NH-heteroarilo, NH-alquilo-arilo, NH-alquilo-heteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquilo-OH, $\text{N}(\text{alquilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilo-arilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilo-heteroarilo})_2$, $\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilo-OH})_2$, NO, NO_2 , SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilo-arilo, S-alquilo-heteroarilo, S-heterociclilo, S-alquilo-OH, S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilo-arilo, O-alquilo-heteroarilo, O-heterociclilo, O-alquilo-OH, CHO, $\text{C}(=\text{O})$ -heterociclilo, $\text{C}(=\text{S})$ -heterociclilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-alquilo}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-arilo}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-heterociclilo}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo-arilo})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo-heteroarilo})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $\text{S}(\text{O})$ -alquilo, $\text{S}(\text{O})$ -arilo, SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, SO_2NH_2 , SO_3H , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, CF_3 , $=\text{O}$, $=\text{S}$, alcanilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{3-6} , -alquilo C_{1-6} - $\text{C}(\text{O})\text{O-alquilo}$ C_{1-6} , fenilo, bencilo, nafilto y/o heterociclilo, en uno o diversos átomos (donde el sustituyente puede estar sustituido a su vez) La sustitución múltiple se hace entonces con sustituyentes iguales o distintos Para el "arilo" se prefieren en especial los sustituyentes OH, F, CH_3 y O-CH_3 Para el "heteroarilo" se prefieren en especial los sustituyentes CH_3 y NO_2 Para el "cicloalquilo" se prefieren en especial los sustituyentes CO_2H y CO_2etilo

En el sentido de esta invención, las sales fisiológicamente admisibles son las sales de los compuestos de acuerdo con esta invención, de acuerdo con la estructura general I, que se admiten fisiológicamente para el empleo farmacéutico, en especial para el

empleo en mamíferos y/o humanos. Esas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse, por ejemplo, con ácidos inorgánicos u orgánicos.

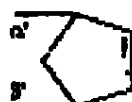
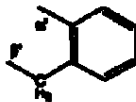
De preferencia, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con esta invención con la estructura general I, se pueden preparar con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Como sales preparadas están, entre otras, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, carbonato, carbonato ácido, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y glutamato. Se prefieren mucho los hidratos de los compuestos de acuerdo con la invención, que se pueden obtener por cristalización en una solución acuosa.

Todos los compuestos de acuerdo con esta invención contienen al menos un centro de asimetría, que es el átomo de carbono sustituido con R^5 en la estructura I. En consecuencia se pueden preparar los compuestos de acuerdo con la invención, con la estructura general I, en forma de racemato, de los enantiómeros y/o diastereómeros puros, o en forma de mezclas de esos enantiómeros o diastereómeros, y por cierto como la sustancia o también como las sales farmacéuticamente admisibles de estos compuestos. Las mezclas pueden estar en cualquier relación de mezcla de los estereoisómeros. Se prefieren los compuestos con la estructura general I en forma de compuestos enantioméricos puros.

Un grupo de compuestos preferidos de la presente invención son los de las 3,4-dihidro-

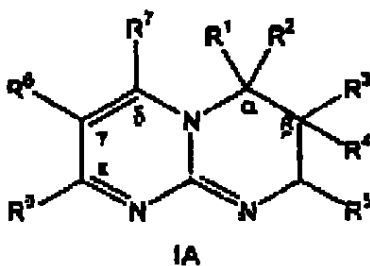
pinmido[1,2-*a*]pinmidinas, esto es, compuestos con la estructura general I, donde Y = N y Z = CR⁹, en los que uno de los grupos R¹ o R² represente OR¹⁰, SR¹⁰, alquilo C₁₋₆ o arilo, uno de los grupos R³ y R⁴ represente H o alquilo C₁₋₆ o uno de los grupos R¹ y R² forme W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, donde W representa ' -CH=CH-CH₂-CH₂-', donde

5 W representa ' -CH=CH-CH₂-CH₂-',



y los otros dos grupos de R¹, R², R³ y R⁴ son independientes entre sí y representan H o alquilo C₁₋₆, R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂DR¹², R⁶ representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, C(=O)R¹³ alquilo C₁₋₆, CF₃ o arilo, R⁷ representa H, F, Cl, Br, CN, NH₂, OH o alquilo C₁₋₆, R⁸ representa H, OH, CF₃ o alquilo C₁₋₆ o bien R⁶ y R⁸ forman juntos a T, donde T representa ' -N=CR²⁰-CR²¹=N- ', R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆ o arilo, R¹¹ representa arilo, R¹² representa alquilo C₁₋₆, R¹³ representa O-alquilo C₁₋₆, R²⁰ representa H o CO₂H y R²¹ representa H

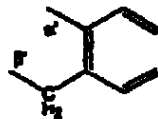
15 Se prefieren en especial entre los compuestos de este grupo las 3,4-dihidropirimido[1,2-*a*]pinmidinas con la estructura general IA



20 en las que los grupos R¹ y R² representan O-(CH₂)₂-OH, S-fenilo, fenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo o 2 nafiilo, uno de los grupos R³ y R⁴ representa H o metilo, o uno de los grupos R¹ y R²

forman W, junto con uno de los grupos R^3 y R^4 , donde W representa ' -CH=CH-CH₂-CH₂-

;



- 5 o  , y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H, R^5 representa ciclopropilo, 2-(C(=O)O-etilo)-ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, C(=O)fenilo, CO₂H o CO₂etilo, R^6 representa H, Br, etilo CO₂ o metilo, R^7 representa H, NH₂, OH o metilo, y R^8 representa H, Cl, OH o CF₃, o bien R^6 y R^8 forman juntos a T, donde T representa ' -N=C(CO₂H)-CH=N- '

- 10 Las 3,4-dihidro-pirimido[1,2-a]pirimidinas con la estructura I de acuerdo con esta invención que más se prefieren son las que se seleccionan entre
éster etílico del ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 2-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico

éster etílico del ácido 7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 2-bromo-6,6a,7,11b-tetrahidro-4,5,11c-traza-benzo[c]fluoren-6-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

- 25 ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

[7-bromo-4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-

metanona,

[8-bromo-4-(2-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-

ilo]-fenil-metanona,

5 [7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-

metanona,

[7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-

metanona,

[7-bromo-4-(4-dimetoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-

10 metanona,

[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-

metanona,

2-(7-bromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-iloxi)-etanol

2-(7-bromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-iloxi)-etanol

15 4-(7-bromo-2-ciclohexil-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-fenol,

éster etílico del ácido 7-bromo-4-naftalen-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7-bromo-4-m-tolil -3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

20 éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(2-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo-ciclopropano carboxílico,

7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina,

25 2-cloro-6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo-amina,

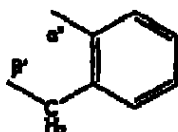
144

144

- 6-fenilsulfanil-8-píridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2,4-diol,
éster etílico del ácido 6-fenilsulfanil-8-píridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,8-dihidro-6H-
pirimido[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico,
3-metil-5,8-metano-9-píridin-2-ilo-5,8,8a-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-fenantren-2,4-
5 diol,
5,8-metano-9-píridin-2-ilo-5,8,8a-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-fenantren-2,4-diol y
ácido 12-hidroxil-1,4-metano-5-píridin-2-ilo-1,4a,5,12b-tetrahidro-4H-6,7,8,11,12a-
pentaaza-benzo[a]antracen-10-carboxílico,
3-bromo-9-píridin-2-ilo-7,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-fenantreno,
10 así como sus sales farmacéuticamente admisibles

Otro grupo más de compuestos prefendos es el de las 3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]pirimidinas, esto es, compuestos con la estructura general I, donde $Y = CR^3$ y

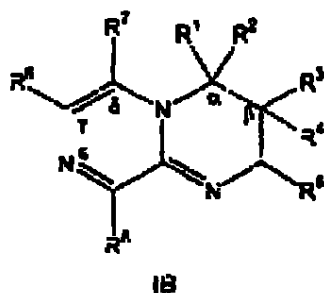
- 15 $Z = N$, en los que los grupos R^1 y R^2 representan H, OR^3 , SR^3 , alquilo C_{1-6} o arilo, uno de los grupos R^3 y R^4 representan H o alquilo C_{1-6} o uno de los grupos R^1 y R^2 forman a W, junto con uno



- 20 O , y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H o alquilo C_{1-12} , R^5 representa cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo, $C(=O)R^6$, CO_2H o CO_2R^6 , R^6 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^6$, alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo, R^7 representa H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH o alquilo C_{1-6} , R^8 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O-(alquilo C_{1-6})-arilo, CO_2H , $CONH_2$ o alquilo C_{1-6} , R^9 representa alquilo C_{1-6} o arilo, R^{10} representa arilo, R^{11} representa alquilo C_{1-6} y R^{12} representa O-alquilo C_{1-6} . Estos compuestos también pueden estar en forma de alguna

de sus sales farmacéuticamente admisibles.

Se prefieren en especial entre los compuestos de este grupo las 3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]pirimidinas con la estructura general IB



5

en las cuales los grupos R^1 y R^2 representan O-(CH₂)-OH, S-fenilo, metilo, fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxi-fenilo, o 3,4-dimetoxi-fenilo, uno de los grupos R^3 y R^4 representan H o metilo, o uno de los grupos R^1 y R^2 formen a W junto con uno de los grupos R^3 y R^4 , donde W es

o

10



y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H, R^5 representa ciclopropilo, 2-(C=O)O-etilo)-ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, 5-metil-furan-2-ilo, 5-nitro-furan-2-ilo, C(=O)fenilo, CO₂H o CO₂-etilo, R^6 representa H, Cl, CN o fenilo; R^7 representa H, NH₂ o CN, y R^8 representa H, Cl, CN, CO₂H o CONH₂, así como sus sales farmacéuticamente admisibles

15

Las 3,4-dihidro-pirazino[1,2-a]pirimidinas con la estructura IB, de acuerdo con esta invención son las que se seleccionan entre:

4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,

20

éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico

4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2-(5-metil-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-

a]pirimidina,

éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

5 éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

4-(4-metoxi-fenil)-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,

10 éster etílico del ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico

éster etílico del ácido 4-(4-hidroxí-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15 éster etílico del ácido 6,6a,7,11b-tetrahidro-3,511c-traza-benzo[c]fluoren-6-carboxílico,

éster etílico del ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

20 ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

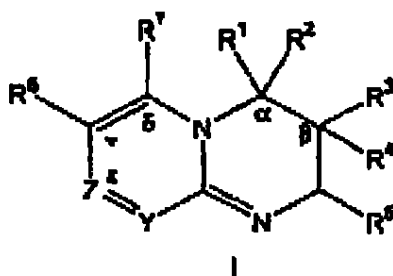
[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[4-(4-hidroxí-3-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-

25 metanona,

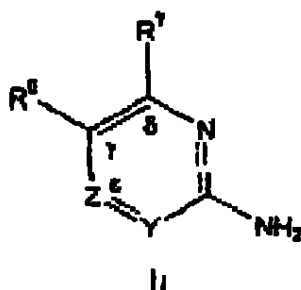
- [4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,
[4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,
2-ciclopropil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
2-(2-ciclopropil-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
5 2-(2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-etanol,
2-ciclohexil-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
4-metil-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
ácido 2-(4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo)-ciclopropano
carboxílico
10 4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
ácido 4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,
amida del ácido 6-amino-7-cloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidin-9-carboxílico,
2-fenilsulfanil-3-piridin-2-ilo-2,3-dihidro-1H-pirrido[1,2-a]quinolin-10-ol
15 ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,
amida del ácido 6-amino-7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-
pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico
7-fenil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-
carbonitrilo,
20 5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-traza-fenantreno,
1-cloro-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-traza-fenantreno-
3,4-dicarbonitrilo,
así como sus sales farmacéuticamente admisibles
25 La invención también se relaciona con un procedimiento para preparar los compuestos

de acuerdo con la invención que tienen la estructura I, así como sus sales farmacéuticamente admisibles



en donde

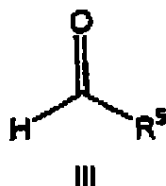
- 5 Y, Z y R¹ a R⁷ tienen las definiciones que se citaron arriba,
que se caracteriza porque se transforma
una heteroarilamina con la estructura general II



- 10 donde Y, Z, R⁶ y R⁷ se definen como arriba, con la condición que cuando R⁴ y R⁵ forman Q como se definió arriba, el extremo de Q indicado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de Q indicado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y porque cuando R⁴ y R⁵ forman T, como se definió arriba, el extremo
15 marcado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo marcado con ' se enlaza con el átomo de carbono

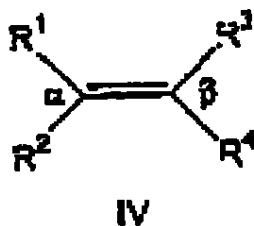
de la heteroanilamina con la estructura general II,

con un aldehído con la estructura general III



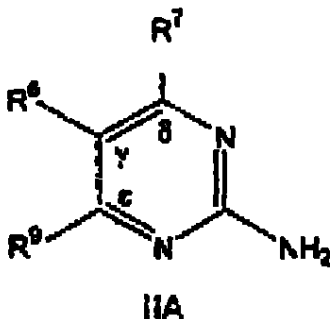
donde R⁵ es como se definió arriba,

y una olefina con la estructura general IV



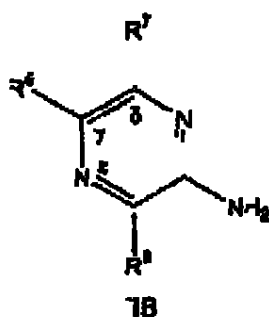
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron arriba, con la condición de que cuando uno de los grupos R¹ y R² formen W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, el extremo de W marcado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la olefina con la estructura general IV, y el extremo de W marcado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la olefina con la estructura general IV, en presencia de un ácido

Para preparar las 3,4-dihidro-pirimido[1,2-a]pirimidinas de acuerdo con la invención, con la fórmula general IA, en el procedimiento de acuerdo con esta invención se agregan heteroanilaminas con la estructura general IIA



donde R⁴, R⁷ y R⁹ son como se definieron arriba para la fórmula II Para preparar las 3,4-
5 dihidro-pirazino[1,2-a]pirimidinas con la estructura general IB, en el procedimiento de acuerdo con esta invención se agregan heterolaminas con la estructura general IIB

10



donde R⁴ a R⁹ son como se definieron arriba para la fórmula II

15

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo de preferencia en una
reacción de "un recipiente" en la que la heteroarilamina con la estructura general II, el
aldehído con la estructura general III y una olefina con la estructura general IV se
transforman juntos entre sí

20

El procedimiento de acuerdo con la invención también se puede hacer en forma
semiautomática o totalmente automática en forma de síntesis paralela de un grupo de
los compuestos con la estructura general I de acuerdo con esta invención

25

En los ácidos agregados se trata de un ácido inorgánico u orgánico protonado o de
Lewis Se prefiere la reacción en presencia de un ácido orgánico, como por ejemplo
ácido acético, ácido metanosulfónico o en especial ácido trifluoroacético

El procedimiento de preparación de acuerdo con esta invención puede efectuarse en cualquier solvente adecuado, en el que se disuelvan fácilmente los reactivos. Como solvente prefendo están los solventes orgánicos, como el diclorometano o especialmente el acetonitrilo

La preparación de acuerdo con esta invención, de los compuestos de acuerdo con esta invención que tienen la estructura general, se lleva a cabo, en la práctica, a una temperatura de 0 a 100 °C, en especial de 15 a 40 °C. El tiempo de reacción es de preferencia de 15 minutos a 12 horas, y se puede ajustar a las condiciones prevalcientes

Las heteroarilaminas con la estructura general II agregadas en el procedimiento de acuerdo con esta invención, los aldehídos con la estructura general II y las olefinas con la estructura general IV se pueden conseguir en el comercio (Acros, Gael, Avocado, puerto de Heysham, Aldrich, Delsenhofen, Fluka, Seelze, Lancaster, Möhlheim, Maybridge, Tintagel, Merck, Darmstadt, Sigma, Delsenhofen, TCI, Japón) o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos generales conocidos en el estado de la técnica

20

Los compuestos de acuerdo con esta invención con la estructura general I pueden aislarse en forma de las bases libres y también como sales. Las bases libres del compuesto con la estructura general I se suele obtener por conversión según los procedimientos de acuerdo con esta invención que se describieron arriba, y con tratamientos adecuados finales. Las bases así obtenidas pueden convertirse después

25

en las sales correspondientes, por ejemplo por transformación con un ácido inorgánico u orgánico, de preferencia con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales preparadas serán, entre otras, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, carbonato, carbonato ácido, formiato, acetato, oxalato, succinato, tartrato, fumarato, citrato y glutamato. La preparación del clorhidrato, especialmente preferida, también se puede hacer transformando la base disuelta en un solvente orgánico adecuado, con cloruro de trimetilsililo (TMSiCl)

Cuando los compuestos con la estructura general I se obtienen en el procedimiento de preparación de acuerdo con esta invención, en forma de racematos o como mezclas de sus diversos enantiómeros y/o diastereómeros, esas mezclas se pueden separar mediante procedimientos bien conocidos en el avance de la técnica. Los métodos adecuados son, entre otros, separaciones cromatográficas, en especial procedimientos de cromatografía en fluido bajo presión normal o aumentada, en especial procedimientos MPLC y HPLC, así como procedimientos de cristalización fraccionada. Con ello pueden separarse los diastereómeros preparados, en especial los enantiómeros individuales, como por ejemplo mediante HPLC en fase quiral, o mediante cristalización con ácidos quirales, ácido (+)-acético, ácido (-)-acético o ácido (+)-10-canfosulfónico.

Un objetivo más de la presente invención es una biblioteca de sustancias que al menos contenga un compuesto con la estructura general I, como se definió arriba. De

preferencia, la biblioteca de sustancias de acuerdo con esta invención contiene al menos 15 y en especial al menos 30 compuestos con la estructura general I

A este respecto, para los fines de la presente invención, se entiende que una "biblioteca de sustancias" es un grupo de compuestos que se pueden obtener con el mismo procedimiento y las mismas o casi las mismas condiciones de reacción por variación de un reactivo o de uno o mas reactivos. Esta biblioteca de sustancias puede obtener el miembro de la biblioteca, al igual que un compuesto puro o también una mezcla de estos compuestos. Con ayuda de esta biblioteca de sustancias puede conducirse un cribado medicinal con uno o mas procedimientos de clasificación in vitro en forma automatizada

Los compuestos de acuerdo con la invención han mostrado tener eficacia analgésica. En consecuencia, también es objeto de la presente invención un medicamento que al menos contenga uno de los compuestos de acuerdo con esta invención y tal como se definieron arriba con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente admisibles. Para ello, los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en el medicamento de acuerdo con esta invención en forma de isómeros puros, en especial compuestos enantioméricamente o diastereoméricamente puros, aunque también como mezcla racémica o no racémica. Se prefiere para ello que el medicamento contenga una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de acuerdo con esta invención, en especial un clorhidrato.

En consecuencia, un objetivo más de la invención es el empleo de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención con la estructura general I, inclusive sus diastereómeros o enantiómeros, así como racematos o mezcla de enantiómeros en

forma de sus bases libres o de una sal preparada con un ácido fisiológicamente aceptable, en especial las sales de clorhidrato para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor

- 5 En forma sorprendente se ha averiguado que los compuestos de acuerdo con la invención con la estructura general I son muy adecuados para otras indicaciones en especial para el tratamiento de la incontinencia urinaria prurito, tinnitus aurium y/o diarrea. Un objetivo más de la invención es, en consecuencia, el empleo de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención con la estructura general I
- 10 inclusive una sal farmacéuticamente admisible para preparar un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria prurito tinnitus aurium y/o diarrea

- Para ello, también son objetivos de la presente invención las preparaciones farmacéuticas que contengan al menos un compuesto con la estructura general I como
- 15 se definió arriba o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, y uno o más coadyuvantes farmacéuticos

- Los medicamentos y las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención pueden administrarse en forma de medicamentos fluidos, semisólidos o sólidos, y en
- 20 forma, por ejemplo de soluciones inyectables gotas, zumos, jarabes, nebulizaciones, suspensiones, granulados tabletas, pastillas, sistemas terapéuticos transdérmicos cápsulas emplastos supositorios ungüentos cremas lociones geles emulsiones o aerosoles y se pueden aplicar y contener junto con al menos uno de los compuestos de acuerdo con esta invención con la estructura general I de acuerdo con coadyuvantes
- 25 farmacéuticos en la forma galénica, como vehículos cargas, solventes diluyentes,

matenales con actividad superficial, colorantes, conservadores, activantes, lubricantes, lubricantes aromas y/o aglomerantes. Estos coadyuvantes pueden ser por ejemplo agua etanol, 2-propanol glicerina, etilenglicol, propilenglicol polietilenglicol, polipropilenglicol glucosa, fructosa, lactosa sacarosa dextrosa melaza, almidon, 5 almidón modificado gelatina, sorbitol inositol manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa acetato de celulosa goma laca, alcohol cetílico polivinilpirrolidona, parafina cera gomas naturales y sintéticas, goma de acacia, alginato dextrina, ácidos grasos saturados y no saturados ácido esteárico estearato de magnesio, estearato de zinc estearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, aceite 10 comestible, aceite de sesamo aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semillas de soya lecitina lactato de sodio éster de ácido polioxietilen y polipropilengraso, éster de ácido sorbitolgraso, ácido sórbico ácido benzoico ácido cítrico, ácido ascórbico ácido tánico cloruro de sodio cloruro de potasio cloruro de magnesio cloruro de calcio óxido de magnesio óxido de zinc óxido de silicio óxido de titanio dióxido de 15 titanio, sulfato de magnesio sulfato de zinc, sulfato de calcio potasa fosfato de calcio fosfato dicálcico bromuro de potasio yoduro de potasio, talco, caolín pectina, crospovidon, agar y bentonita

La elección de los coadyuvantes así como las cantidades agregadas de los mismos 20 dependen de si el medicamento se debe aplicar por vía oral, subcutánea, parenteral intravenosa vaginal pulmonar intraperitoneal transdérmica intramuscular nasal bucal rectal o tópica por ejemplo en infecciones de la piel, de las mucosas y en los ojos Para la aplicación oral son adecuadas, entre otras, preparaciones en forma de tabletas grageas, cápsulas, granulados gotas zumos y jarabes para la aplicación 25 parenteral, tópica e inhalativa, soluciones suspensiones polvos fácilmente

reconstituibles, para inhalacion, asi como nebulizaciones Los compuestos de acuerdo con esta invención con la estructura general I se son adecuados para la aplicación percutánea en un depósito, disueltos o en un emplasto, según el caso, agregando medios dosificadores para penetracion cutanea Las preparaciones para aplicacion
5 rectal, transmucosal, parenteral, oral o percutánea pueden liberar en forma paulatina los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I

La preparacion de los medicamentos de acuerdo con esta invención y las formulaciones farmacéuticas se lleva a cabo con ayuda de los materiales, dispositivos
10 y procedimientos conocidos, de acuerdo con la técnica de formulación farmacéutica como por ejemplo los descritos en "Remington's Pharmaceutical Sciences", A R Gennaro editor 17ª edición Mack Publishing Company Easton, Pa (1985) en especial en la parte 8 capítulos 76 a 93

15 De este modo se puede usar por ejemplo para una formulacion sólida como una tableta la sustancia activa del medicamento es decir un compuesto con la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, granulando una mezcla con un vehiculo farmaceutico, como por ejemplo los materiales actuales para tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco estearato de magnesio,
20 fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables junto con diluyentes farmacéuticos como por ejemplo agua, para obtener una preparacion sólida que contenga uno de los compuestos de acuerdo con esta invención o un sal farmacéuticamente admisible, distribuidos homogéneamente Por dispersión homogenea se debe entender aquí que la sustancia activa esta distribuida por igual en
25 toda la preparación, de modo que se pueda repartir sin más en formas efectivas de

dosis unitarias, como tabletas, píldoras o cápsulas. La preparación sólida se repartirá finalmente en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras del medicamento de acuerdo con esta invención o de las preparaciones de acuerdo con esta invención también se pueden recubrir o componer de cualquier otra manera para obtener una

5 forma con dosis con liberación retardada. Los medios de recubrimiento adecuados son entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales, como por ejemplo goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

Las cantidades de la sustancia activa por administrar a los pacientes varía, y depende

10 del peso, la edad y la historia clínica del paciente, así como de la forma de aplicación de la indicación y de la gravedad de la enfermedad. Normalmente se administran de 0.1 a 5000 mg/kg, en especial de 1 a 500 mg/kg, de preferencia de 2 a 250 mg/kg de peso corporal, al menos de uno de los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I.

15 Los siguientes ejemplos servirán para aclarar más la presente invención.

Ejemplos

20 Los reactivos y soluciones agregados se obtuvieron en el comercio con alguno de los siguientes proveedores: Acros, Geel, Avocado, Port of Heysham, Aldrich, Deisenhofen, Fluka, Seelze, Lancaster, Mühlheim, Maybridge, Tintagel, Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen, TCI, Japon, o se obtuvieron siguiendo procedimientos conocidos en el estado actual de la técnica.

161
/50

La purificación cromatográfica se hizo en una columna HPLC-RP-18 de Macherey-Nagel, con material NUCLEOSIL 100-3 C₁₈ HD Aprox. 100 mm (VarioPrep) diámetro interno 21 mm, medio de arrastre agua/metanol, gradiente 50-100% en unos 18 min Flujo 10 ml/min, detección UV, Beckman 168 PDA

5

Descripción general AAV (Síntesis semiautomatizada)

Un tubo de vidrio (diámetro 16 mm, longitud 125 mm) con rosca se equipó con un agitador y se cerró con una tapa roscada con diafragma. El tubo se colocó sobre el calentador agitador regulado a 20 °C. Finalmente se pipetearon los siguientes reactivos en forma sucesiva

- 1 ml de una solución 0.1 M de ácido trifluoroacético y
heteroanilamina componente II, 0.1 M en acetonitrilo
- 15 1 ml de una solución 0.11 M de aldehído III en acetonitrilo,
1 ml de una solución 0.3 M de la olefina IV en acetonitrilo

La mezcla de reacción se agitó a 20 °C en una Parrilla con agitador. A continuación se filtró la solución de reacción. Después se enjuagó el tubo dos veces cada una con 1.5 ml de una solución de NaHCO₃ al 7.5%

La gradilla con las muestras se colocó manualmente en el aparato de preparación. La mezcla de reacción se hizo reaccionar en un Vortexer con 2 ml de acetato de etilo y se agitó. Para definir los límites de las fases se centrifugó durante corto tiempo. Los límites de fase se detectaron ópticamente y la fase orgánica se separó pipeteando. En el

25

siguiente paso, se agregaron 2 ml de acetato de etilo a la fase acuosa, se agitó, centrifugó y la fase orgánica se separó pipeteando. Las fases orgánicas purificadas se secaron sobre 2.4 g de MgSO₄ (granulado). El solvente se separó en una centrifuga al vacío.

5

Cada muestra se caracterizó con ESI-MS y/o NMR. Las determinaciones de espectroscopia de masas (ESI-MS) se hicieron en un espectrómetro de masas Finnegan, LCQ Classic. Las determinaciones con ¹H-NMR de los compuestos de acuerdo con esta invención se hicieron con un aparato NMR de 300 MHz DPX Advance, de Bruker.

10

De acuerdo con la descripción general AAV, se obtuvieron los ejemplos 1 a 61 (véase la tabla 1). Los ejemplos 43 a 45 se purificaron con HPLC de fase invertida.

Tabla 1

| Ejemplo | Masa calculada | Masa obtenida | Nombre |
|---------|----------------|---------------|--|
| 1 | 366.37 | 367.3 | 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 2 | 367.44 | 368.4 | Éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ácido propano carboxílico |
| 3 | 335.4 | 336.2 | 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2-(5-metil-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 4 | 343.38 | 344.2 | Éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 5 | 313.35 | 314.1 | Éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |

| | | | |
|----|--------|-----------------|--|
| 6 | 392 25 | 391 1/393
1 | éster etílico del ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 7 | 315 32 | 316 2 | ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 8 | 394 22 | 393 2/395
1 | ácido 7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 9 | 285 3 | 296 2 | ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 10 | 364 2 | 363 2/36
5 0 | ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carbónico |
| 11 | 352 34 | 353 4 | 4-(4-metoxi-fenil)-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 12 | 351 44 | 352 4 | éster etílico del ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico |
| 13 | 353 42 | 354 3 | éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico |
| 14 | 313 35 | 314 3 | éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 15 | 392 25 | 391 4/393
0 | éster etílico del ácido 7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 16 | 295 34 | 296 3 | éster etílico del ácido 6,6a,7,11b-tetrahidro-3,5,11c-triazobenzo[c]fluoren-6-carboxílico |
| 17 | 374 24 | 373 3/37
5 3 | éster etílico del ácido 2-bromo-6,6a,7,11b-tetrahidro-4,5,11c-triazobenzo[c]fluoren-6-carboxílico |
| 18 | 315 39 | 316 3 | éster etílico del ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 19 | 287 34 | 288 2 | ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2- |

164.
161

| | | | |
|----|--------|--------------|---|
| | | | carboxílico |
| 20 | 299 32 | 300 2 | ácido 4-fenilsulfanil-3 4-dihidro-2H-pirimido[1 2-a]pirimidin-2-carboxílico
ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 21 | 378 23 | 377 1/379 1 | ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 22 | 315 32 | 316.2 | ácido 4-(3 4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 23 | 394 22 | 393 1/395 1 | ácido 7-bromo-4-(3 4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1 2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 24 | 285 3 | 288 2 | ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 25 | 364 2 | 363 1/365 1 | ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1 2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 26 | 299 32 | 300 2 | [4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 27 | 378 23 | 379 1 | [7-bromo-4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 28 | 375 42 | 374 2/37 6 2 | [4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-3 4-dihidro-2H-pirazino[1 2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 29 | 454 32 | 451 2/453 1 | [7-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-3 4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 30 | 359 42 | 360 2 | [4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1 2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 31 | 438 32 | 437 2/43 9 1 | [7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3 4-dihidro-2H-pirimido[1 2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |

| | | | |
|----|--------|-----------------|--|
| 32 | 345 4 | 346 2 | [4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-metanona |
| 33 | 424 3 | 423 1/425
1 | [7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 34 | 454 32 | 453 2/45
5 1 | [7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 35 | 424 3 | 423 2/42
5 1 | [7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona |
| 36 | 314 18 | 313 1/315
1 | 2-(7-bromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-etanol |
| 37 | 311 38 | 312 2 | 2-ciclopropil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 38 | 281 35 | 282 2 | 2-ciclopropil-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 39 | 277 36 | 278 2 | 2-(2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-etanol |
| 40 | 356 26 | 357 2 | 2-(7-bromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-etanol |
| 41 | 402 34 | 403 1 | 4-(7-bromo-2-ciclohexil-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-fenil |
| 42 | 323 43 | 324 2 | 2-ciclohexil-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 43 | 412 29 | 413 1 | éster etílico del ácido 7-bromo-4-naftalen-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 44 | 376 25 | 375 4/37
7 4 | éster etílico del ácido 7-bromo-4-m-tolil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico |
| 45 | 430 35 | 431 1 | éster etílico del ácido 2-(7-bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro- |

| | | | |
|----|--------|----------------|---|
| | | | 2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo)ciclopropano carboxílico |
| 46 | 432 32 | 431 4/433
4 | éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)]3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo)-ciclopropano carboxílico |
| 47 | 336 35 | 337 3 | 4-metil-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 48 | 339 44 | 338 3 | éster etílico del ácido 2-[4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo)-ciclopropano carboxílico |
| 49 | 320 41 | 321 2 | 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina |
| 50 | 364 42 | 365 2 | ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico |
| 51 | 412 90 | 413 3 | amida del ácido 6-amino-7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico |
| 52 | 421 52 | 422 4 | 7-fenil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carbonitrilo |
| 53 | 343 23 | 343 2 | 7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina |
| 54 | 369 87 | 370 3 | 2-cloro-6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo-amina |
| 55 | 352 41 | 353 3 | 6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2,4-diol |
| 56 | 460 46 | 461 3 | éster etílico del ácido 6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-trifluorometil-7,8-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico |
| 57 | 276 35 | 277 4 | 5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-triaza-fenantreno |
| 58 | 360 82 | 324-3 (M-Cl) | 1-cloro-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-triaza-fenantren-3,4-dicarbonitrilo |

| | | | |
|----|--------|---------------------------|--|
| 59 | 388 40 | 324 1 (M-
COOH-
OH) | ácido 12-hidroxi-1,4-metano-5-piridin-2-ilo-1,4a,5,12b-tetrahidro-
4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]antracen-10-carboxílico |
| 60 | 322 36 | 323 2 | 3-metil-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-
1,4a,10-triaza-fenantren-2,4-diol |
| 61 | 308 35 | 309 3 | 5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-
triaza-fenantren-2,4-diol |
| 62 | 343 23 | 343 2 | 3-bromo-9-piridin-2-ilo-7,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-
fenantreno |

Pruebas farmacológicas

Los compuestos de acuerdo con esta invención se evaluaron siguiendo los procedimientos descritos por J P Devlin en "High throughput screening – the discovery of bioactive substances", Marcel Dekker, New York, 1997, Págs 275-453, para determinar sus propiedades farmacológicas. Los resultados de estas pruebas se resumen en las tablas 2 y 3, y muestran la eficacia analgésica de los compuestos de acuerdo con esta invención.

10 **Tabla 2:** Valor K_i del enlazamiento con receptores de μ -opios

| Ejemplo | K_i [M] |
|---------|-----------|
| 51 | 1.4 |
| 52 | 1.4 |
| 53 | 2.5 |

Tabla 3: % de inhibición de los sitios de enlace de NMDA/MK801

| Ejemplo | % de inhibición [10 ⁻⁶ M] |
|---------|--------------------------------------|
| 51 | 40 |
| 52 | 47 |
| 53 | 44 |
| 61 | 40 |
| 62 | 40 |

Formulación farmacéutica de uno de los medicamentos de acuerdo con esta invención

15

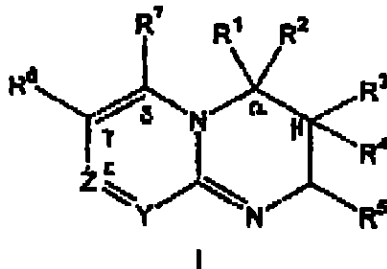
1 g del clorhidrato del ácido 4-(3,4-dimetoxa-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidin-2-carboxílico se disolvió en 1 l de agua a temperatura ambiente, para
preparar una solución inyectable, y finalmente se ajustó a condiciones isotónicas

5 agregando cloruro de sodio

REVINDICACIONES

1 Compuesto con la estructura general I

5



en donde

10

Y representa CR⁶ y

Z representa N, o bien

Y representa N y

Z representa CR⁶,

15

R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰ alquilo C₁₋₁₂, el

cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no

saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces,

cicloalquilo C₃₋₁₂, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está

20

sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual

heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 elementos y es saturado o no saturado, y

no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no

está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual

heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo

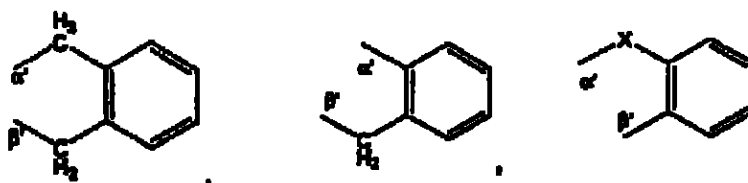
25

C₁₋₆)-arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es de cadena recta o ramificada, y es

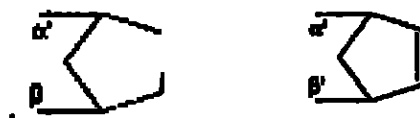
- 5 saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-4})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-4} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, donde uno de los grupos R^1 y R^2 es H, y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, con la condición que cuando uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} .
- 10 R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-4})-arilo, el cual alquilo C_{1-4} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-4})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-4} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, donde al menos uno de R^3 o R^4 es H, o bien
- 20 uno de los grupos R^1 o R^2 forman W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , el cual
- 25

W representa ' $-(CH_2)_n-$ ', con $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 , ' $-CH=CH_2-$ ', ' $-CH=CH-CH_2CH_2-$ ', ' $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ', ' $-CH_2-CH_2CH=CH-CH_2-CH_2-$ ', ' $-O-(CH_2)_m-$ ', con $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,

5



con $X = CH_2, O$ o S ,



10

y el extremo de W indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, el otro de los grupos de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el otro grupo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces,

15

20

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-12} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 elementos, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, anillo, el

25

cual anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarillo, el cual heteroarillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-arillo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-6})-heteroarillo, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien representa $C(=O)R^n$, CO_2H o CO_2R^{12} ,
 R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NG_x , $NH(alquilo C_{1-6})$, $N(alquilo C_{1-6})_2$, $NH((alquilo C_{1-6})-arillo)$, $N((alquilo C_{1-6})-arillo)_2$, $NH-arillo$, $N(arillo)_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, O-alquilo C_{1-6} o $SO_p-alquilo C_{1-6}$, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y p es 0, 1 o 2, O-arillo o $S(O)_q-arillo$, el cual anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo $C_{1-6})-arillo$ o $S(O)_r-(alquilo C_{1-6})-arillo$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el anillo no está sustituido o está sustituido una o más veces, y r es 0, 1 o 2, CO_2H , $C(=O)R^{14}$, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, CF_3 , cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo es de 3, 4, 5, 6 o 7 elementos y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más

191

veces, o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o bien R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa ' $-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-$ ', el extremo de Q indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y Y y Z son como se definieron arriba, o bien R^6 y R^8 forman juntos a T, el cual T representa ' $-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-$ ' o ' $=CR^{20}-CR^{21}=N-$ ', con el extremo de T indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T indicado con ' está enlazado con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 son como se definieron arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-4} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-4} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 elementos y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, (alquilo C_{1-4})-arilo, el cual alquilo C_{1-4} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o (alquilo C_{1-4})-heteroarilo, el cual alquilo C_{1-4} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces

R^1 representa NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo})$, $N((\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo})_2$, $NH\text{-arilo}$, $N(\text{arilo})_2$, cicloalquilo C_{3-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo}$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-heteroarilo}$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el heteroarilo no está sustituido o está sustituido una o más veces

R^2 representa alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo}$, el cual alquilo C_{1-6} es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

R^3 representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)\text{-fenilo}$ o $C(=O)O\text{-t-butilo}$ (t-BOC),

R^H representa H , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo})$, $N((\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo})_2$, $NH\text{-arilo}$, $N(\text{arilo})_2$, $\text{alquilo } C_{1-6}$, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, $\text{cicloalquilo } C_{3-6}$, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, arilo , el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, o $(\text{alquilo } C_{1-6})\text{-arilo}$, el cual $\text{alquilo } C_{1-6}$ es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, $O\text{-alquilo } C_{1-6}$, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, $O\text{-cicloalquilo } C_{3-6}$, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, $O\text{-arilo}$, el cual arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces, u $O\text{-(alquilo } C_{1-6})\text{-arilo}$, el cual $\text{alquilo } C_{1-6}$ es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, y el arilo no está sustituido o está sustituido una o más veces,

R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y representan H , F , Cl , Br , I , OH , CN , $\text{alquilo } C_{1-6}$, el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado y no está sustituido o está sustituido una o más veces, o CO_2H , y

R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es de cadena recta o ramificada, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces, o CO_2H ,

5

así como sus sales farmacéuticamente admisibles

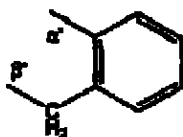
2 Compuestos con la estructura general I, según la reivindicación I, en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros puros o en forma de mezclas de los enantiómeros o diastereómeros en una relación arbitraria de mezcla, así como sus sales farmacéuticamente admisibles

10

3 Compuestos con la estructura general I, según alguna de las reivindicaciones 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente admisibles, en los que Y representa N, y Z representa CR^9 , uno de los grupos R^1 y R^2 representan OR^{10} , SR^{10} , alquilo C_{1-6} o anilo, uno de los grupos R^3 y R^4 representan H o alquilo C_{1-6} o uno de los grupos R^1 y R^2 junto con uno de los grupos R^3 y R^4 forman W, el cual W representa ' -

15

CH=CH



20

y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representa H o alquilo C_{1-12} , R^5 representa cicloalquilo C_{3-7} , heteroanilo, $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} , R^6 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, alquilo C_{1-6} , CF_3 o anilo, R^7 representa H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH o alquilo C_{1-6} , R^8 representa H, OH, CF_3 o alquilo C_{1-6} o bien R^8 y R^9 forman juntos a T, el cual T representa ' - $N=CR^{20}-CR^{21}=N$ - ', R^{10} representa alquilo C_{1-6} o anilo, R^{11}

25

carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carbónico,

5

éster etílico del ácido 7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 2-bromo-6, 6a,7,11b-tetrahidro-4,5-11c-inaza-benzo[c]fluoren-6-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10

ácido 7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15

[7-bromo-4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[7-bromo-4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]fenil-metanona,

20

[7-bromo-4-(4-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

[7-bromo-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

25

[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,

2-(7-bromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-iloxi)-etanol,
2-(7-bromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-iloxi)-etanol,
4-(7-bromo-2-ciclohexil-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-
fenol,

5 éster etílico del ácido 7-bromo-4-naftalen-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico

éster etílico del ácido 7-bromo-4m-tolil-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10 éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7-bromo-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina,
2-cloro-6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-4-ilo-
15 amina,

6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-2,4-diol,

éster etílico del ácido 6-fenilsulfanil-8-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,8-dihidro-6H-pirimido[1,2-a]pirimidin-3-carboxílico,

20 3-metil-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-fenantren-2,4-diol,

5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-fenantren-2,4-diol,

ácido 12-hidroxi-1,4-metano-5-ipiridin-2-ilo-1,4a,5,12b-tetrahidro-4H-6,7,8,11,12a-pentaaza-benzo[a]antracen-10-carboxílico

25 3-bromo-9-piridin-2-ilo-7,8,8a,9-tetrahidro-4bH-1,4a,10-triaza-fenantreno

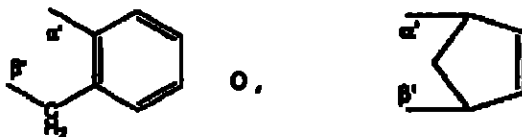
151
178

- 6 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, o sus sales farmacéuticamente admisibles en los que Y representa CR^a y Z representa N, uno de los grupos R¹ y R² representa OR^b, SR^b, alquilo C₁₋₄ o arilo, R³ y R⁴ representan H o alquilo C₁₋₄, o bien uno de los grupos R¹ y R² forma a W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, el cual W es



- 10 , y los otros dos grupos de R¹, R², R³ y R⁴ representan H o alquilo C₁₋₂₂, R⁵ representa cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo, C(=O)Rⁿ, CO₂H o CO₂R^m, R⁶ representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, C(=O)R^m, alquilo C₁₋₄, CF₃ o arilo, R⁷ representa H, F, Cl, Br, CN, NH₂, OH o alquilo C₁₋₄, R⁸ representa H, F, Cl, Br, CN, NO₂, O-(alquilo C₁₋₄)-arilo, CO₂H, CONH₂ o alquilo C₁₋₄, R⁹ representa alquilo o arilo, Rⁿ representa arilo, R^m representa alquilo C₁₋₄ y R^k representa O-alquilo C₁₋₄
- 15

- 7 Compuestos con la estructura general I de acuerdo la reivindicación 6 o sus sales farmacéuticamente admisibles, en la que uno de los grupos R¹ y R² representa O-(CH₂)₂-OH, S-fenilo, metilo, fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxi-fenilo o 3,4-dimetoxi-fenilo, uno de los grupos R³ y R⁴ representa H o metilo, o bien uno de los grupos R¹ y R² forma W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, el cual W es



y los otros dos grupos de R¹, R², R³ y R⁴ representan H, R⁵ representa ciclopropilo, 2-(C(=O)O-etil)-ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, 5-metil-furan-2-ilo, 5-nitro-furan-2-ilo, C(=O)fenilo, CO₂ o CO₂etilo, R⁶ representa H, Cl, CN o fenilo, R⁷ representa H, NH₂ o CN, y R⁸ representa H, Cl, CN, CO₂H o CONH₂, así como sus sales farmacéuticamente admisibles

8 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 o 7, o sus sales farmacéuticamente admisibles, donde los compuestos se seleccionan entre

- 10 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidina,
éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,
4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-2(5-metil-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
15 a]pirimidina,
éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidin-2-carboxílico,
éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-
carboxílico,
20 ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
4-(4-metoxi-fenil)-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
éster etílico del ácido 2-[4-(2,4-dimetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,
25 éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-

- a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,
éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-
a]pirimidin-2-carboxílico,
éster etílico del ácido 6,6a,7,11b-tetrahidro-3,5,11c-triaza-benzo[c]fluoreno-6-
5 carboxílico,
éster etílico del ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-
carboxílico,
ácido 4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
ácido 4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-
10 carboxílico,
ácido 4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
[4-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-metanona,
[4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-
fenil-metanona,
15 [4-(4-metoxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-
metanona,
[4-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-fenil-
metanona,
2 ciclopropil-4-(3,4-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
20 2-ciclopropil-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
2-(2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-4-ilo)-etanol,
2-ciclohexil-4-(4-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina,
4-metil-2-(5-nitro-furan-2-ilo)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidina
éster etílico del ácido 2-(4-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-2-
25 ilo)-ciclopropano carboxílico,

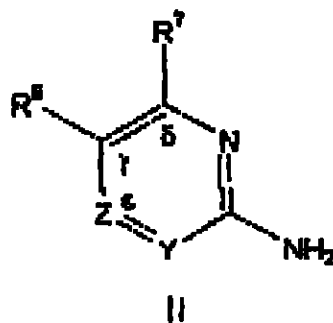
5 2-fenilsulfanil-3-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]quinolin-10-ol,
ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirazino[1,2-a]pirimidin-9-
carboxílico,
amida del ácido 6-amino-7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-
pirazino[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,

5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-triaza-fenantreno,
1-cloro-5,8-metano-9-piridin-2-ilo-5,8,8a,9-tetrahidro-4bH-2,4a,10-triaza-
fenantreno-3,4-dicarbonitrilo,

9 Procedimiento de obtención de compuestos con la estructura general I, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, y de sus sales farmacéuticamente admisibles,

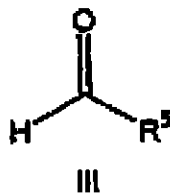


caracterizado porque
una heteroarilamina con la estructura general II



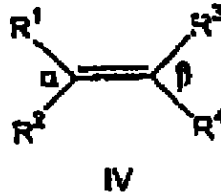
en donde Y, Z, R⁶ y R⁷ son como se definieron arriba, con la condición que cuando R⁶ y R⁷ formen Q como se definió arriba, el extremo de Q con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de Q marcado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y que cuando R⁶ y R⁷ forman T como se definió arriba, el extremo indicado con ' del T se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de T indicado con ' se enlaza con el átomo de carbono de la heteroarilamina con la estructura general II,

se hace reaccionar con un aldehído con la estructura general III



donde R⁵ es como se definió arriba,

y una olefina con la estructura general IV



en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definieron arriba, con la condición que cuando uno de los grupos R¹ y R² formen W junto con uno de los grupos R³ y R⁴, el extremo de W indicado con + se enlaza con el átomo de carbono de la olefina con la estructura general IV, y el extremo de W identificado con geta' se enlaza con el átomo de carbono de la olefina con la estructura general IV,

y reaccionan en presencia de un ácido formando el compuesto con la fórmula general I

Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque la conversión de la heteroarilamina con la estructura general II con el aldehído con la estructura general III y la olefina con la estructura general IV se hace en un procedimiento con un solo recipiente

Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado porque el ácido es ácido trifluoroacético

Procedimiento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 9 a 11,

caracterizado porque la conversión se efectúa en un solvente orgánico a temperatura de 0 a 100 °C, y con tiempo de reacción de 0 25 a 12 horas

- 13 Procedimiento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 9 a 12,
5 caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas de 15 a 40 °C
- 14 Procedimiento de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque el solvente orgánico es acetonitrilo
- 10 15 Biblioteca de sustancias que contenga al menos un compuesto con la estructura general I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8
- 16 Medicamento que contenga al menos un compuesto con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, de acuerdo con alguna de
15 las reivindicaciones 1 a 8
- 17 Empleo de un compuesto con la estructura general I de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, para preparar un medicamento para el tratamiento del dolor
20
- 18 Empleo de un compuesto con la estructura general I, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, o de una de sus sales farmacéuticamente admisibles, para preparar un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus a unum y/o diarrea
25

- 19 Formulación farmacéutica que contenga al menos un compuesto con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente admisibles de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8, así como al menos un coadyuvante farmacéutico

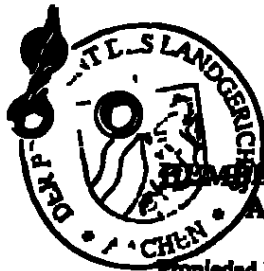
5

- 20 Procedimiento para tratar condiciones de dolor en mamíferos y/u hombres, caracterizado porque se administra una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto con la fórmula general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8

10

- 21 Procedimiento para tratar incontinencia urinaria, prurito, tinnitus aurium y/o diarrea en mamíferos y/u hombres, caracterizado porque se administra una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto con la fórmula general I, o una de sus sales farmacéuticamente admisibles, de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 8

15



HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

PODER

El abajo firmado

GRÜNENTHAL GmbH

domiciliado en

Zieglerstraße 6 D-52078

Aachen, Alemania

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL domiciliados en Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, trasposos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado, elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley, recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, destruir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, destruir de procedimientos, transar conflictos pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

en

NOTARIZATION AND LEGALIZATION BY
APOSTILLE OR COLOMBIAN CONSULATE
IS REQUIRED.

196
186
0-3

BOGOTA - COLOMBIA

Para patentes, marcas, diseños, marcas de fábrica de comercio y servicio, marcas y nombres comerciales, licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, designs, commercial names. Licenses health registration.

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

GRÜNENTHAL GMBH

from

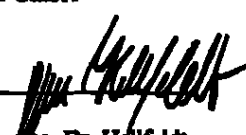
Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Germany

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL TERZANI y/o HUMBERTO RUBIO STOL from Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses, to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds, to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lead to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that may be presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitution.

Given and signed this 28th August 2002

in Aachen

Grünenthal GmbH

Signature: 
Dr. Haefeldt
(Managing Director) (Head of Patent Deptn.)

ARTO RUBIO & CIA LTDA
ABOGADOS

Propiedad Industrial e Intelectual

CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)

A los días del mes de ante mí,
Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal
para otorgarlo

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy ~~28~~ de ~~Agosto~~ de 2002
compareció(eron) personalmente

Dr. Puques, Dr. Heilfeldt

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que
firma(n) este documento en representa- ción de la
sociedad/compañía denominada

Grunenthal GmbH

Certifico

a) Que

Grunenthal GmbH
es una sociedad/compañía legalmente constituida
y existente de acuerdo con las Leyes de

Alemania

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía
es

Zieglestraße 6, D-52078
Aachen, Alemania

c) Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada
sociedad/compañía.

d) Que Dr. Puques Dr. Heilfeldt

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo
anterior está probado por medio de los siguientes
documentos, que certifico he visto

Ciudad hoy de
de

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

On this ^{28th} day of ~~August~~ ^{Germany} before me, a Notary
Public of Aachen, personally appeared to
me known, and known to me to be the person(s)
who executed that foregoing document, and who
has (have) legal capacity to execute it.

Aachen, den 28 August 2002

Notar (Johannes Schneider)

NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)

day of
personally appeared

whom I know to be the person(s) who signed this
document as representative(s) of the
corporation/company named

I Certify

a) That

is a corporation/company legally constituted and
in existence accordance with the law of

b) That the domicile of said corporation/company
is

c) That the purpose or purposes for which the
present Power of Attorney is granted are
comprised within the objects set forth in the
charter of the mentioned corporation/company

d) That Mr(s) is authorized to grant the present Power of
Attorney. The aforementioned was duly proven
through the following documents and I duly verify
having seen them. State

This

day of

at

State

4
161

180
~~270~~

Handenrolle Nummer 1329 für 2002

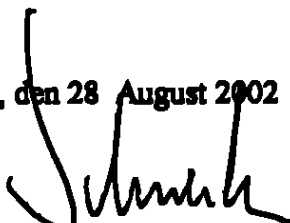
Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten

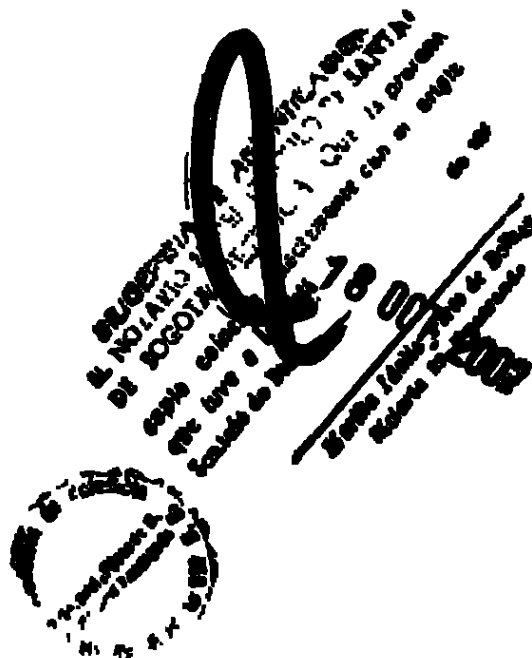
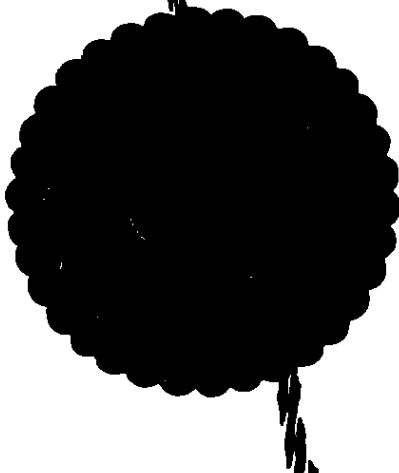
- 1 Herrn Dr. Eric-Paul Pâques, geboren am 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Weg 15 in 52076 Aachen,
- 2 Herrn Dr. Klaus-Dieter Hellfeldt, geboren am 31. Juli 1951,
wohnhaft Kesselstraße 35 in 52076 Aachen

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal
GmbH in Aachen,

beglaubige ich hiermit

Aachen, den 28. August 2002


Notar



147
189

\$

0.1

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von Schneider

3 in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4 sie ist versehen mit dem Stempel/Siegel des (des) Notars

Bestätigt

30 Aug 02]

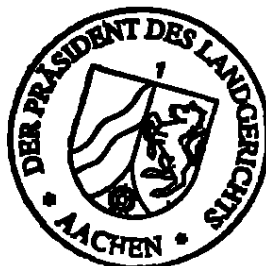
5 in Aachen d. am

7 durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8 unter Nr 91a E - 8.860 - 8.861

9 Stempel/Siegel

10. Unterschrift



[Handwritten signature]
(Gerichtsnotar)
Notar
Aachen
30. August 2002
Bischofsplatz 1
52074 Aachen
Tel. 0241 241-1
Fax 0241 241-241
E-Mail: not@nota.aachen.de
www.nota.aachen.de

147 6
190
072

Traducción oficial del idioma alemán no 210-62

Registro de documentos no 1329 para 2002

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores puestas ante mí por

1 el señor Dr Eric-Paul Pâques, nacido el 16 de junio de 1954
domiciliado en Ronheider Weg 15 en 52076 Aachen

2 el señor Dr Klaus-Dieter Hellfeldt, nacido el 31 de julio de 1951
domiciliado en Kesselstraße 35 en 52076 Aachen

a quienes conozco personalmente, aquí actuando para la Grünerthal GmbH en
Aachen inscrita en el registro comercial de Aachen bajo HR B 3564

Aachen, el 28 de agosto de 2002

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Schneider en Aachen

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País Republica Federal de Alemania

Este documento público

2 ha sido firmado por Schneider

3 en su calidad de notario en Aachen

4 está provisto con el sello del notario

Confirmado

5 en Aachen

6 el 30 de agosto de 2002

7 por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia de Aachen

8 bajo el no 91 a E – 8 860 – 8 861

9 Sello

10 Firma

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DE ACHEN
LAS FIRMAS INCLUIDAS
4202 OCT 18 A 8:33
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
DE LEGALIZACIONES
JULIO DE 80601A D C

[Firma manuscrita]
Notario

142-7

171

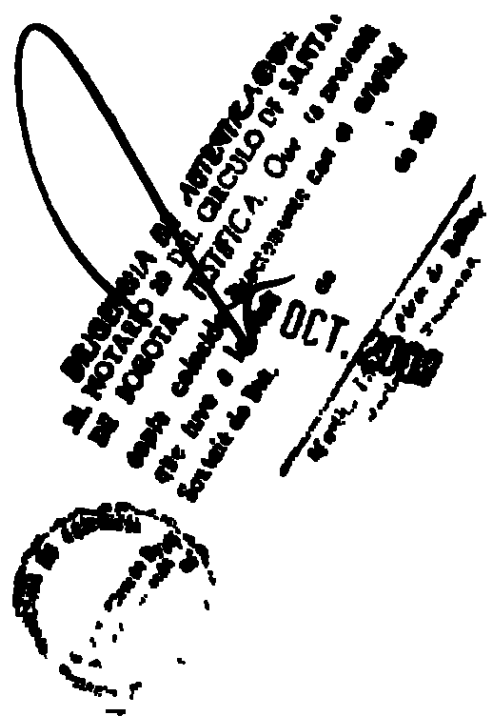
0-3

Hay un sello redondo del Presidente (firmado) Gerber
del Juzgado de Primera Instancia de
Aachen

Es traducción fiel y completa del original

Dorothee Grote

Dorothee Grote, traductora e intérprete oficial
Resolución no 2501 del Ministerio de Justicia 1994



REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

| | USUARIO | RADICADOR |
|---|--------------|-----------|
| PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD | () | () |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente. | | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud | | () |
| - Descripción de la invención. | | () |
| - Dibujos de ser estos pertinentes | | () |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas | | |
| COMPLETA () INCOMPLETA () | | |
| DISEÑO INDUSTRIAL () | | |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | () | () |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |
| COMPLETA () INCOMPLETA () | | |
| ESQUEMA DE TRAZADO () | | |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado | () | () |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud | () | () |
| - Representación gráfica del esquema de trazado | () | () |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas | () | () |
| COMPLETA () INCOMPLETA () | | |
| Firma Responsable | Luprea Posse | |

Fecha



Folio 196

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado(a)
GRÜNENTHAL, GmbH

| | | |
|--------------------|----------------------------|------------------|
| REFERENCIA: | Radicación No | 03-031087 |
| | Solicitud Internacional | PCT/EP2001/11702 |
| | Fecha inicio fase nacional | 13/05/2003 |
| | Trámite | 011 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No | 1301 |
| | Folios | 001 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 30 OCT 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202055

534