

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S \_\_\_\_\_

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00058413 00000001

Folios: 64

Fecha (IMP): 2000-10-25 15:50:01

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.- GRUNENTHAL GmbH.- Solicitud de Patente de Invención para "DERIVADOS DE 1,5-DIHIDROPIRROL-2-ONA SUSTITUIDA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y EL USO DE ESTOS COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS".- Clase A61.-Expediente número 00-058.413.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 3 de Agosto de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

- (1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud alemana número 19936719.1 de 6 de Agosto de 1999, junto con su traducción oficial No. 7850 correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y
- (2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de las legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud alemana número 19936719.1 de 6 de Agosto de 1999.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor SuperIntendente,



JOSE ANTONIO LLOREDA  
C.B.U. 10.784  
Código 231

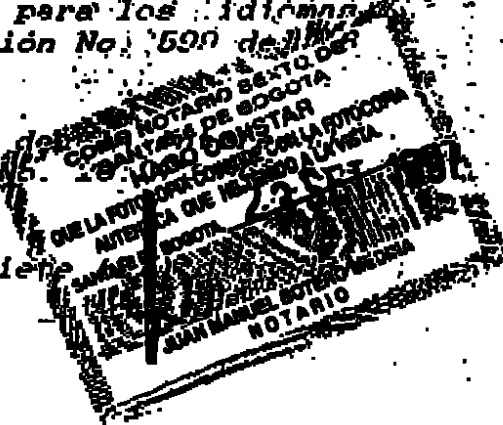
**EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE  
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES**

**CERTIFICA**

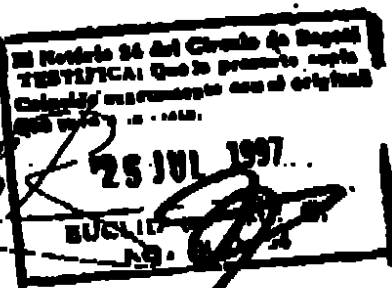
Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ CARRIAGA DE HERRERA** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN**, según resolución No. 590 de 11 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería expedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete días de febrero de 1997.



**CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTRAGO**  
Jefe Area de Legalizaciones



TRADUCCION OFICIAL No. 7850

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

-----

(Se traduce la carátula, las reivindicaciones y las legalizaciones de una certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de patente alemana No. 199 36 719.1, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación  
de una solicitud de patente

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Expediente:         | 199 36 719.1                                        |
| Fecha solicitud     | 06 de agosto 1999                                   |
| Solicitante/titular | Grünenthal GmbH<br>Aachen/DE                        |
| Denominación:       | Derivados sustituidos de<br>1,5-dihidropirrol-2-ona |
| IPC:                | C 07 D, A 61 K                                      |

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

Munich, 17 de julio 2000

Oficina Alemana de Marcas y Patentes

El Presidente

(p.e.) Fdo.: firma ilegible

Faust

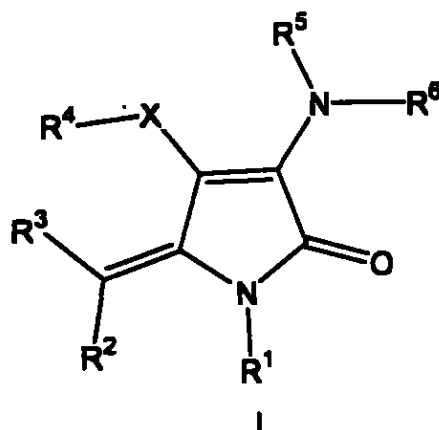
(Cinta y sello de oblea)

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución No. 689 Minjusticia

# REIVINDICACIONES

1. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I,



en la cual

X representa O, S o NR<sup>7</sup>,

R<sup>1</sup> representa H, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, CSR<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, COOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, COCOR<sup>8</sup>, un radical alquilo C<sub>1-10</sub>, un radical arilo, heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquileno,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, un radical alquilo

OR 517

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

C<sub>1-10</sub>, un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenos,

R<sup>4</sup> representa H, OH, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, un radical arilo, heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenos,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, pueden ser iguales o distintos entre si y representan H, O, OH, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, CSR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenos,

R<sup>7</sup> representa H, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenos,

R<sup>8</sup> representa H, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenos,

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución No. 568 Minjusticia

R<sup>9</sup> representa un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, o un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenno,

R<sup>10</sup> representa un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, un radical arilo, o heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenno,

R<sup>11</sup> representa un radical C<sub>1-10</sub>-alquilo, o un radical arilo, o heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C<sub>1-6</sub>-alquilenno,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, o sales de ácidos fisiológicamente compatibles.

2. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I, según la reivindicación 1, caracterizados porque el radical R<sup>1</sup> representa un radical C<sub>1-6</sub>-alquilo y los demás radicales R<sup>2</sup> a R<sup>11</sup> tienen los significados indicados para la fórmula general I.
3. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque el

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No.819 Minjusticia

81  
77

radical  $R^1$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileno y los demás radicales  $R^2$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.

4. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el radical  $R^2$  y/o  $R^3$  representa un radical  $C_{1-6}$ -alquilo y los demás radicales  $R^4$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
5. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el radical  $R^2$  y/o  $R^3$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileno y los demás radicales  $R^4$  a  $R^{11}$  tienen el significado indicado para la fórmula general I.
6. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el radical  $R^4$  representa un radical  $C_{1-6}$ -alquilo y los demás radicales  $R^5$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución 14.553 Minjusticia

7. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque el radical  $R^4$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileo y los demás radicales  $R^5$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
8. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque los radicales  $R^5$  y  $R^6$  representan cada uno el radical  $=O$  y los demás radicales  $R^7$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
9. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque el radical  $R^5$  y/o  $R^6$  representan un radical  $C_{1-6}$ -alquilo y los demás radicales  $R^7$  a  $R^{11}$  tienen el significado indicado para la fórmula general I.
10. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque el radical  $R^5$  y/o  $R^6$  representan un radical arilo ligado a

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No. 353 Minjusticia

través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileo y los demás radicales  $R^7$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.

11. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque el radical  $R^7$  representa un radical  $C_{1-6}$ -alquilo y los demás radicales  $R^8$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
12. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque el radical  $R^7$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileo y los demás radicales  $R^8$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
13. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque el radical  $R^8$  representa un radical  $C_{1-6}$ -alquilo y los demás radicales  $R^9$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No. 999 Minjusticia

14. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según las reivindicaciones 1 a 13, caracterizados porque el radical  $R^8$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileo y los demás radicales  $R^9$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
15. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizados porque el radical  $R^9$  representa un radical  $C_{1-6}$ -alquilo y los demás radicales  $R^{10}$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
16. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizados porque el radical  $R^9$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquileo y los demás radicales  $R^{10}$  a  $R^{11}$  tienen los significados indicados para la fórmula general I.
17. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizados

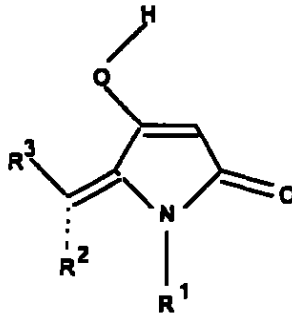
porque el radical  $R^{10}$  representa un  $C_{1-6}$ -alquilo y  $R^{11}$  tiene el significado indicado para la fórmula general I.

18. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizados porque el radical  $R^{10}$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquilenos y  $R^{11}$  tiene el significado indicado para la fórmula general I.
19. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizados porque el radical  $R^{11}$  representa un radical  $C_{1-6}$ -alquilo.
20. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizados porque el radical  $R^{11}$  representa un radical arilo ligado a través de un grupo  $C_{1-3}$ -alquilenos.
21. Derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona según una de la reivindicación 1,

5-benciliden-4-metoxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,

4-bencilamino-5-benciliden-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,  
5-benciliden-4-hidroxi-3-nitroso-1,5-dihidropirrol-2-ona,

22. Procedimiento de preparación de derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizados porque se hacen reaccionar ácidos tetrámicos de la fórmula general II,

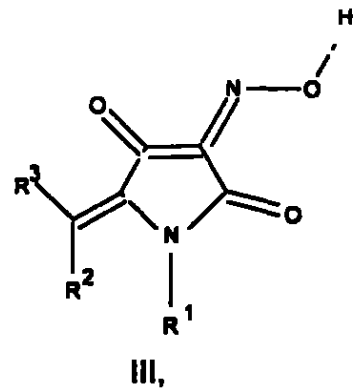


II,

en la cual los radicales R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> tienen los significados indicados para la fórmula general I, preferiblemente en solución ácida de ácido acético enfriada con hielo, con una solución acuosa de nitrito de sodio, en compuestos de la fórmula general III

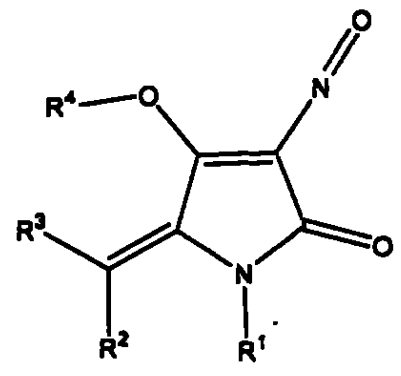
OR 517

LUZ ARBOLGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No. 589 Minjusticia



donde  $R^1$  a  $R^3$  tienen el significado según la fórmula general I, y éstos se purifican y aíslan por recristalización, preferiblemente en etanol,

y por alquilación con alquilantes o por reacción con cloruros de ácido, bromuros de ácido, ésteres de ácido clorocarboxílico, ésteres de ácido fluorocarboxílico, isocianatos, y/o tioisocianatos en solventes no polares y/o solventes apróticos polares y/o solventes próticos polares, se convierten en compuestos de la fórmula general IV

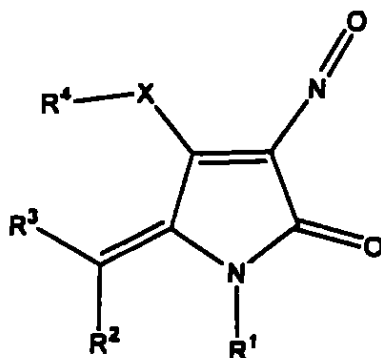


OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*[Signature]*  
Resolución No. 588 Minjusticia

en la que los radicales  $R^1$  a  $R^4$  tienen los significados indicados para la fórmula general I, y estos compuestos se purifican y aíslan por métodos convencionales.

23. Procedimiento de preparación de derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según las reivindicaciones a 1 21, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general IV según la reivindicación 22 en la que los radicales  $R^1$  a  $R^4$  tienen los significados según la fórmula general I, se hacen reaccionar con nucleófilos en solventes polares para dar compuestos de la fórmula general V



V

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA Y INTERPRETE OFICIAL  
*Luz Arriaga*  
Resolución No. 599 Minjusticia

en la que los radicales  $R^1$  a  $R^4$  y X tienen los significados indicados para la fórmula general I, se purifican y aíslan por recristalización, preferiblemente en metanol, etanol y/o isopropanol.

24. Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general V según la reivindicación 23, se reducen a compuestos de la fórmula general I, donde  $R^5$  y  $R^6$  representan sendos átomos de hidrógeno y  $R^1$  a  $R^4$  así como X tienen los significados según la fórmula general I, y se purifican y aíslan por métodos convencionales.

25. Procedimiento para la preparación de derivados sustituidos de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general V según la reivindicación 23, se reducen por oxidación a compuestos de la fórmula general I, donde  $R^5$  y  $R^6$  representan sendos átomos de oxígeno y éstos se purifican y aíslan por métodos convencionales.

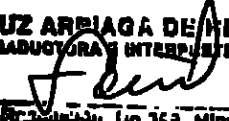
OR 517

LUZ ARRIAGA DE JERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No. 694 Minjusticia

26. Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque como alquilante se utilizan diazoalcanos, sulfato de dialquilo, y/o haluros de alquilo, preferiblemente diazoalcanos en solución etérea.
27. Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque como solventes no polares se emplean éteres de cadena abierta y/o cíclicos, hidrocarburos y/o hidrocarburos halogenados, como solventes polares apróticos se emplean dimetilformamida y/o N-metilpirrolidona y como solventes polares próticos se emplea sulfóxido de dimetilo.
28. Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque como nucleófilos se emplean aminas primarias o secundarias o alcoholatos, tiolatos o fenolatos o tiofenolatos, alifático, aromáticos o heteroaromáticos.
29. Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque como solventes polares se emplea metanol, etanol y/o isopropanol.

30. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque para la reducción se utiliza Zn/ácido acético, hidruro de litioaluminio,  $BH_3$ ,  $NaBH_3CN/TiCl_3$ , alcóxido de sodio y/o hidrógeno en presencia de catalizadores de metales de transición.
31. Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque para la oxidación se emplea  $KMnO_4$  y/o ácido peroxitrifluoroacético
32. Medicamento que contiene como sustancia activa farmacéutica al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible y, eventualmente, otras sustancias activas y/o excipientes.
33. Medicamento según la reivindicación 32 para el tratamiento y/o lucha contra dolores, reacciones inflamatorias y/o alergias, depresiones, abuso de drogas y/o alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades síquicas y/o epilepsia.

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
R.C. 30.000.000, I.N. 369, Minquencia

34. Medicamento según la reivindicación 32 para el tratamiento y/o profilaxis de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales, infartos cerebrales, síncosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos, apoplejías, edemas cerebrales, hipoxia, anoxia, demencia tóxica, encefalomiелitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal, Tinnitus aurium y/o ansiolisis.
35. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para combatir dolores.
36. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones inflamatorias.

37. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las reacciones alérgicas.
38. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las depresiones.
39. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento del abuso de drogas y/o alcohol,
40. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la

OR 517

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

reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis.

41. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diarrea.

42. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

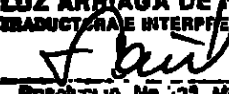
43. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones cardiovasculares.

OR 517

LUZ APRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Hojas 11 de 11 Minjuecia

44. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
45. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la tos.
46. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones síquicas.
47. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No. 517 Minjue/2010

fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.

48. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para combatir dolores.
49. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones inflamatorias.
50. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de reacciones alérgicas.

51. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresiones.
52. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento del abuso de drogas y/o de alcohol.
53. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de gastritis.
54. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido

fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diarrea.

55. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de incontinencia urinaria.

56. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

57. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución No 899 Mijusticia

58. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tos.
59. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades síquicas.
60. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.
61. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido

OR 517

**LUZ ARRIAGA DE HERBER**  
**TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL**  
*[Firma]*  
**Resolución No. 549** Montevideo

fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

62. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

63. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

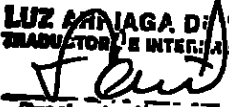
64. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

OR 517

LUZ ARRIAGA DE HERDÉN  
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución No. 140.000.000.000.000.000.000

65. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de isquemias cerebrales.
66. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infartos cerebrales.
67. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síncosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos.
68. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o una sal con un ácido

OR 517

LUZ AMAYA DIERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
  
Resolución No 7-03 Minquiste

fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de apoplejías.

69. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de edemas cerebrales.

70. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipoxia.

71. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la anoxia.

72. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la

OR 517

LUZ ARRILGA DE CERBER  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
*[Firma]*  
Resolución 1.000.000.000.000.000.000

reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de demencia sídósica.

73. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la encefalomiелitis.

74. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Tourette.

75. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la asfixia perinatal.

OR 517

LUY ARRIAGA DE TERRES  
CONDUCTOR DE FRENTE AL E OFICIAL  
*[Signature]*  
FEB 1997

76. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la ansiolisis.
77. Empleo de al menos un derivado sustituido de 1,5-dihidropirrol-2-ona de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento del Tinnitus aurium.

-----

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

Bogotá, 28 de agosto 2000.

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL  
*[Signature]*  
Resolución No. 899 M. 10.000

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 199 36 719.1

**Anmeldetag:** 6. August 1999

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE

**Bezeichnung:** Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate

**IPC:** C 07 D, A 61 K

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

München, den 17. Juli 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**Faust**

### **Substituierte 1,5-Dihydropyrrrol-2-on-Derivate**

Die Erfindung betrifft substituierte 1,5-Dihydropyrrrol-2-on-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

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

Klassische Opiode wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem zeigen sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen und inzidentiellen Schmerzen, eine geringere Wirksamkeit.

Opiode entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, wie z.B. der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-

Ionenkanal, über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft und durch den der Calcium-Ionenaustausch zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert wird.

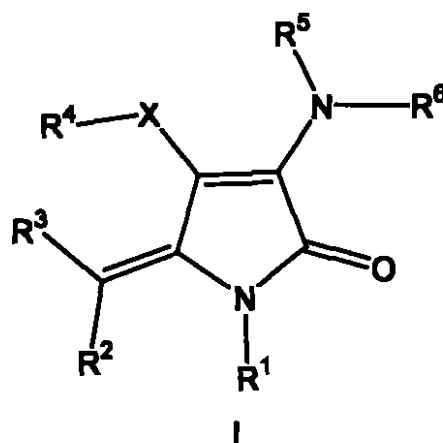
Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden, mit der sich die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Calciumhaushalt im Zellinneren nachweisen läßt.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von neuen Verbindungen, die sich zur Schmerztherapie und/oder zur Anxiolyse eignen. Darüber hinaus sollten diese Verbindungen möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Weitere Aufgaben bestanden darin, neue Wirkstoffe zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, Tinnitus aurium und/oder perinataler Asphyxie zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun gefunden, daß substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate der nachstehenden allgemeinen Formel I als NMDA-Antagonisten selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen und sich zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten,

Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, Tinnitus aurium und/oder perinataler Asphyxie eignen und die außerdem eine ausgeprägte analgetische und/oder anxiolytische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

X für O, S oder  $\text{NR}^7$  steht,

der Rest  $\text{R}^1$  für H,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{COR}^8$ ,  $\text{CSR}^8$ ,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{COOR}^8$ ,  $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{CSNR}^9\text{R}^{10}$ ,  $\text{COCOR}^8$ , einen  $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe, vorzugsweise für einen über eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{11}$ ,  $\text{SR}^{11}$ ,  $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ , einen  $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise für einen  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe,

vorzugsweise für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest R<sup>4</sup> für H, OH, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, gleich oder verschieden, für H, =O, OH, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, CSR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, vorzugsweise für =O, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

der Rest R<sup>7</sup> für H, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest R<sup>8</sup> für H, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest R<sup>9</sup> für einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, vorzugsweise einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest  $R^{10}$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest  $R^{11}$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Basen und/oder oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte oder cyclische unsubstituierte oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , CHO,  $SO_2C_{1-6}$ -Alkyl,  $SO_2CF_3$ ,  $OR^8$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $COR^8$ ,  $COOR^8$ ,  $COCOR^8$ ,  $CONR^9R^{10}$  und/oder  $CSNR^9R^{10}$  substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden, wobei die Reste  $R^8$  bis  $R^{10}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben. Enthalten die Alkyl-Reste mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, n-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch unsubstituierte oder mindestens einfach mit OH, F, Cl, Br,  $CF_3$ , CN,  $NO_2$ , CHO,  $SO_2C_{1-6}$ -Alkyl,  $SO_2CF_3$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $COR^8$ ,  $COOR^5$ ,  $COCOR^5$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $CSNR^9R^{10}$ , einem  $C_{1-6}$ -Alkyl-Rest, einem  $C_{1-6}$ -Alkoxy-Rest, einem  $C_{2-6}$ -Alkylen-Rest, einem Heterocycl-Rest und/oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyle verstanden, wobei die Reste  $R^8$  bis  $R^{10}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben. Der Ausdruck kann auch Naphthyl bedeuten. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Unter einem Heteroaryl-Rest werden auch 5- oder 6-gliedrige ungesättigte, gegebenenfalls mit einem ankondensierten Aryl-Rest versehene, heterocyclische Verbindungen verstanden, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten.

Vorzugsweise ist der Heteroaryl-Rest Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

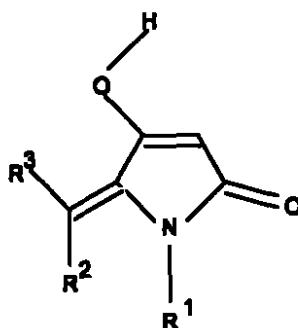
Besonders bevorzugt sind folgende substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate:

5-Benzyliden-4-methoxy-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on

4-Benzylamin-5-benzyliden-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on

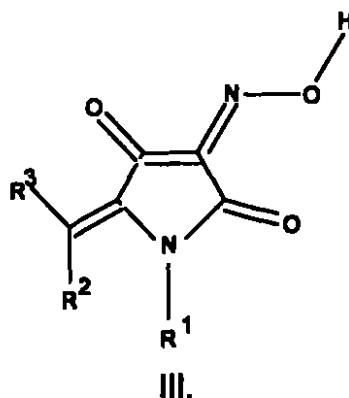
5-Benzyliden-4-hydroxy-3-nitroso-1,5-Dihydro-pyrrol-2-on.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel I, in denen man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



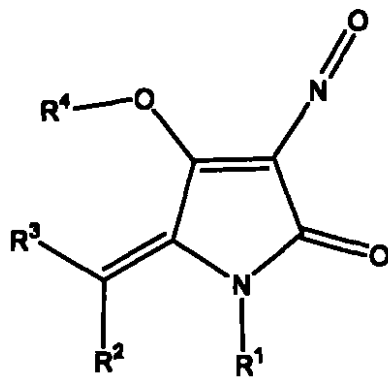
II

worin die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise in eisgekühlter, saurer Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel III



worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Ethanol reinigt und isoliert.

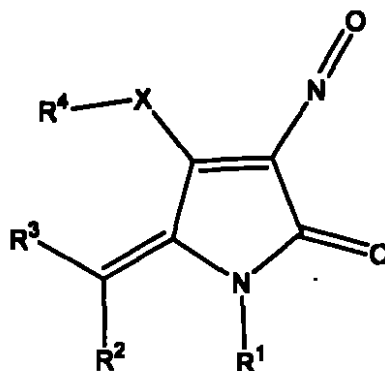
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können durch Alkylierung mit an sich bekannten Alkylierungsmitteln, vorzugsweise mit Diazoalkanen, Dialkylsulfaten und/oder Alkylhalogeniden, besonders bevorzugt mit Diazoalkanen in etherischer Lösung bzw. durch die Umsetzung mit Säurechloriden, Säurebromiden, Chlorkohlensäureestern, Fluorkohlensäureestern, Isocyanaten und/oder Isothiocyanaten in unpolaren Lösungsmitteln, vorzugsweise in offenkettigen oder cyclischen Ethern, Kohlenwasserstoffen, halogenhaltigen Kohlenwasserstoffen und/oder in polaren, aprotischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Dimethylformamid und/oder N-Methylpyrrolidon und/oder in polaren, protischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV



IV

umgesetzt werden, die nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert werden. Die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> haben die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV, worin die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können noch weiter derivatisiert werden, in dem sie mit Nukleophilen, vorzugsweise mit primären oder sekundären Aminen, aliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Alkoholen bzw. Thiolaten, Phenolaten und/oder Thiophenolaten in polaren Lösungsmitteln, vorzugsweise in Methanol, Ethanol und/oder Isopropanol zu Verbindungen der allgemeinen Formel V



V

umgesetzt werden, worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  sowie X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V werden durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Methanol, Ethanol und/oder Isopropanol gereinigt und isoliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V können zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^5$  und  $R^6$  jeweils H bedeuten und  $R^1$  bis  $R^4$  sowie X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise mit Zn/Eisessig, Lithiumaluminiumhydrid,  $BH_3$ ,  $NaBH_3CN/TiCl_3$ , Natriumalkoxiden und/oder durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren reduziert werden.

Eine weitere Derivatisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel V, in denen  $R^5$  und  $R^6$  jeweils H bedeuten und  $R^1$  bis  $R^4$  sowie X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^5$  und  $R^6$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, kann nach verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin  $R^5$  und  $R^6$  jeweils =O bedeuten, können durch Oxidation der Verbindungen der allgemeinen Formel III, vorzugsweise mit  $KMnO_4$  und Peroxytrifluoressigsäure erhalten werden, die nach den üblichen Verfahren gereinigt und isoliert werden.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen, der Tetramsäuren der allgemeinen Formel II, kann nach M. Mawer et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 5, 2643-2648 durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wäßriger Lösung.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivat der allgemeinen Formel I, seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Häminkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus aurium und/oder zur Anxiolyse eingesetzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivat der allgemeinen Formel I, seiner Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus aurium und/oder zur Anxiolyse.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivat der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die

erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I appliziert.

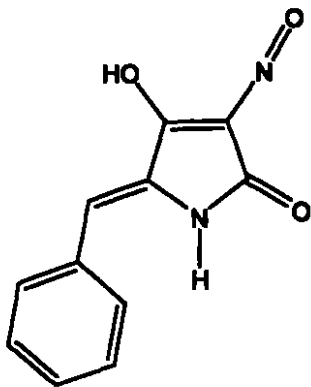
**Beispiele**

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die Temperaturen sind unkorrigiert.

**Beispiel 1:**



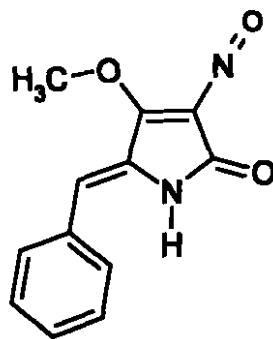
**5-Benzyliden-4-hydroxy-3-nitroso-1,5-Dihydro-pyrrol-2-on**

Eine wäßrige Lösung von Natriumnitrit (0,075 g, 1,1 mmol) wurde unter Rühren zu einer eisgekühlten Suspension von 2 mmol (0,432 g) 5-Benzyliden-

4-hydroxy-1,5-Dihydro-pyrrol-2-on in 5 ml Eisessig gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und durch Umkristallisation aus Ethanol wurden orange Kristalle des 5-Benzyliden-4-hydroxy-3-nitroso-1,5-Dihydro-pyrrol-2-on in einer Ausbeute von 65 % erhalten. Die Substanz zersetzt sich bei 205 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO,  $\delta$  in ppm): 14,66 (s, 1 H); 11,25 (s, 0,66 H); 11,18 (s, 0,33 H); 7,64 – 7,31 (m, 5 H); 6,42 (s, 0,33 H); 6,36 (s, 0,66 H).

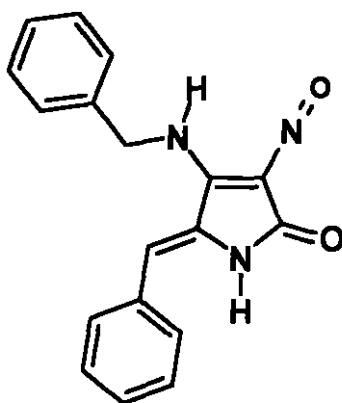
Beispiel 2:



#### 5-Benzyliden-4-methoxy-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on

Eine Suspension von 5-Benzyliden-4-hydroxy-3-nitroso-1,5-Dihydro-pyrrol-2-on in Methanol wurde mit einem Überschuß einer etherischen Diazomethan-Lösung versetzt. Nach Abklingen der heftigen Stickstoff-Entwicklung wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Es wurden rote Kristalle des 5-Benzyliden-4-methoxy-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on mit einem Schmelzpunkt von 172 °C in einer Ausbeute von 90 % erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (d6-DMSO,  $\delta$  in ppm): 11,16 (s, 1H); 7,66-7,33 (m, 5H); 6,42 (s, 1H); 4,34 (s, 3H).

**Beispiel 3:****4-Benzylamino-5-benzyliden-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on**

Eine Lösung von 0,11 g (0,5 mmol) 5-Benzyliden-4-methoxy-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on in Methanol wurde zwei Minuten mit 0,25 ml (0,25 mmol) Benzylamin unter Rückfluß gekocht. Man erhielt die Verbindung 4-Benzylamino-5-benzyliden-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on nach Umkristallisieren aus Methanol als rot-violette Kristalle in einer Ausbeute von 60 %. Die Verbindung zersetzt sich bei 220 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ in ppm): 10,06 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,57-7,23 (m, 10H); 6,09 (s, 1H); 4,06 (s, 2H).

## Pharmakologische Untersuchungen:

### Formalin-Test an der Maus

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 wurden im Formalin-Test an männlichen Mäusen (NMRI, 20 - 30 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain 52, 259 - 285 (1993)).

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

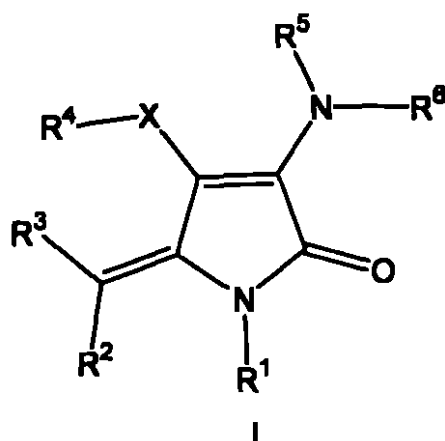
Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betroffenen Pfote äußert.

Für den Untersuchungszeitraum in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests wurde das nozizeptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfaßt. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgte durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere im Untersuchungszeitraum Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigten. Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Basierend auf der

Quantifizierung des Schmerzverhaltens wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung der Kontrolle in Prozent ermittelt. Die ED<sub>50</sub>-Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils  $n = 10$  Tiere. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 oder 2 wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min).

# Patentansprüche:

1. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

X für O, S oder NR<sup>7</sup> steht,

der Rest R<sup>1</sup> für H, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, CSR<sup>8</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, COOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, COCOR<sup>8</sup>, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht

die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest R<sup>4</sup> für H, OH, OR<sup>11</sup>, SR<sup>11</sup>, COR<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup>, COCOR<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CSNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, einen C<sub>1-10</sub>-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste  $R^5$ ,  $R^6$ , gleich oder verschieden, für H, =O, OH,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $COR^8$ ,  $CSR^8$ ,  $COOR^8$ ,  $COCOR^8$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $CSNR^9R^{10}$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

der Rest  $R^7$  für H,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $COR^8$ ,  $COOR^8$ ,  $COCOR^8$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $CSNR^9R^{10}$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest  $R^8$  für H,  $OR^{11}$ ,  $SR^{11}$ ,  $NR^9R^{10}$ , einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.

der Rest  $R^9$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest  $R^{10}$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

der Rest  $R^{11}$  für einen  $C_{1-10}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Basen und/oder oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

2. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^1$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkylrest steht und die übrigen Reste  $R^2$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

3. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^1$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^2$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
4. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^2$  und/oder  $R^3$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkylrest steht und die übrigen Reste  $R^4$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
5. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^2$  und/oder  $R^3$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^4$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
6. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^4$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^5$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
7. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^4$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^5$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
8. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^5$  und  $R^6$  jeweils =O bedeuten und die übrigen Reste  $R^7$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

9. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^5$  und/oder  $R^6$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest steht und die übrigen Reste  $R^7$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
10. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^5$  und/oder  $R^6$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^7$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
11. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^7$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkylrest steht und die übrigen Reste  $R^8$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
12. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^7$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^8$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
13. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^8$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest steht und die übrigen Reste  $R^9$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
14. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^8$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^9$  bis  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

15. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^9$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest steht und die übrigen Reste  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
16. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^9$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste  $R^{10}$  und  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
17. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^{10}$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest steht und  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat.
18. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^{10}$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und  $R^{11}$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat.
19. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^{11}$  für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl -Rest.
20. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest  $R^{11}$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht.

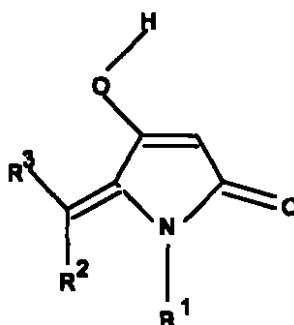
21. Substituierte 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivate gemäß Anspruch 1

5-Benzyliden-4-methoxy-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on

4-Benzylamin-5-benzyliden-3-nitroso-1,5-Dihydropyrrol-2-on

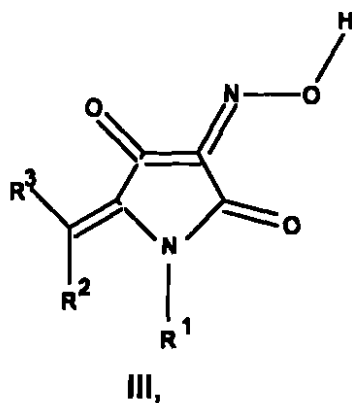
5-Benzyliden-4-hydroxy-3-nitroso-1,5-Dihydro-pyrrol-2-on.

22. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



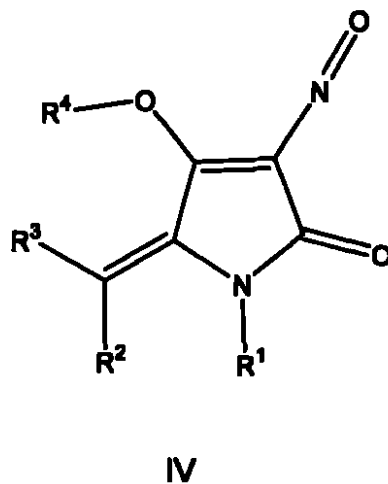
II,

worin die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise in eisgekühlter, saurer Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel III



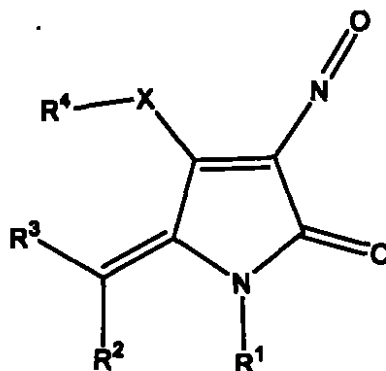
worin  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Ethanol reinigt und isoliert,

und durch Alkylierung mit Alkylierungsmitteln bzw. durch die Umsetzung mit Säurechloriden, Säurebromiden, Chlorkohlensäureestern, Fluorkohlensäureestern, Isocyanaten und/oder Isothiocyanaten in unpolaren Lösungsmitteln und/oder polaren, aprotischen Lösungsmitteln und/oder polaren, protischen Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV



umsetzt, worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert.

23. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel IV gemäß Anspruch 22, worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, durch die Umsetzung mit Nukleophilen in polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  sowie X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Methanol, Ethanol und/oder Isopropanol reinigt und isoliert.

24. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel V gemäß Anspruch 23 zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^5$  und  $R^6$  jeweils H bedeuten und  $R^1$  bis  $R^4$  sowie X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, reduziert, und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert.

25. Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel V gemäß Anspruch 23 durch Oxidation in Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^5$  und  $R^6$  jeweils =O bedeuten überführt, und diese nach üblichen Verfahren reinigt und isoliert.
26. Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkylierungsmittel Diazoalkane, Dialkylsulfate und/oder Alkylhalogenide, vorzugsweise Diazoalkane in etherischer Lösung einsetzt.
27. Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß als unpolare Lösungsmittel offenkettige und/oder cyclische Ether, Kohlenwasserstoffe und/oder halogenhaltigen Kohlenwasserstoffe, als polare, aprotische Lösungsmittel Dimethylformamid und/oder N-Methylpyrrolidon bzw. als polares, protisches Lösungsmittel Dimethylsulfoxid eingesetzt werden.
28. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man als Nukleophile primäre oder sekundäre Amine oder aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Alkoholate bzw. Thiolate oder Phenolate oder Thiophenolate eingesetzt werden.
29. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man als polares Lösungsmittel Methanol, Ethanol und/oder Isopropanol verwendet.
30. Verfahren gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Reduktion Zn/Eisessig, Lithiumaluminiumhydrid,  $BH_3$ ,  $NaBH_3CN/TiCl_3$ , Natriumalkoxide und/oder Wasserstoff in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren einsetzt.

31. Verfahren gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Oxidation  $\text{KMnO}_4$  und/oder Peroxytrifluoressigsäure einsetzt.
32. Arzneimittel enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.
33. Arzneimittel nach Anspruch 32 zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.
34. Arzneimittel nach Anspruch 32 zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, Schlaganfällen, Hirnödemen, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus aurium und/oder zur Anxiolyse.
35. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.

36. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
37. Verwendung wenigstens eines substituiertes 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
38. Verwendung wenigstens eines substituiertes 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
39. Verwendung wenigstens eines substituiertes 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
40. Verwendung wenigstens eines substituiertes 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
41. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.

42. Verwendung wenigstens eines 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
43. Verwendung wenigstens eines 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
44. Verwendung wenigstens eines 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
45. Verwendung wenigstens eines 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
46. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
47. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 seine Base und/oder ein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.

48. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
49. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
50. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
51. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
52. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
53. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.

54. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.
55. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
56. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
57. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
58. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
59. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.

- /
60. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
61. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie.
62. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
63. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Huntington.
64. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Parkinson.
65. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur

Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Ischämien.

66. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Infarkten.
67. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel.
68. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe bei Schlaganfällen.
69. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirnödemen.
70. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypoxie.
71. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base

und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Anoxie.

72. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von AIDS-Demens.
73. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Enephalomyelitis.
74. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei Tourette-Syndrom.
75. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von perinataler Asphyxie.
76. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur anxiolytischen Behandlung.
77. Verwendung wenigstens eines substituierten 1,5-Dihydropyrrol-2-on-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei Tinnitus aurium.

**Zusammenfassung:**

**Die Erfindung betrifft substituierte 1,5-Dihydropyrimol-2-on-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.**