

78
74

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 00050415 00000002 Folios 57
Fecha (MFP): 2000-10-27 16:14:19
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 329 COMPLETEN
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re P1.-GRÜNENTHAL GmbH -Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE PIRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-OXIMA
SUSTITUIDA. PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN.
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS Y EL
USO DE ESTOS COMPUESTOS PARA LA PREPARACIÓN DE
MEDICAMENTOS" -Clase A.61.-Expediente número 00-058 415 -

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 19936521 0 de 6 de Agosto de 1999, junto con su traducción oficial No 7851 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 Arnaga de Herber quien elaboró la traducción de las legalizaciones y reivindicaciones de la solicitud alemana numero 19936521 0 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

T P 10 784

Código 231

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

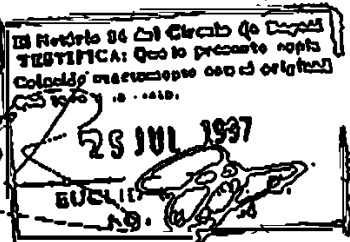
CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de legalizaciones aparece la firma de la señora LUZ ARRIAGA DE HERRERA como traductora e intérprete oficial para los idiomas ALEMAN ESPANOL, ESPANOL ALEMAN según resolución No. 590 del 20 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de quien se identificó con cédula de extranjería No. 123456789 expedida en Bogotá.

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

CARLOS GUILLERMO DIAZ BOTTA
Jefe Area de legalizaciones



COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFÉ DE BOGOTÁ
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTÉNTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ 23 JUL 1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No 7851

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 36 521 0, escrita en alemán)

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

Certificación de prioridad sobre la presentación
de una solicitud de patente

Expediente	199 36 521 0
Fecha solicitud	06 de agosto 1999
Solicitante/titular	Grünenthal GmbH Aachen/DE
Denominación	Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima
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, 14 de julio 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
(p e) Fdo firma ilegible
Faust

(Cinta y sello de oblea)

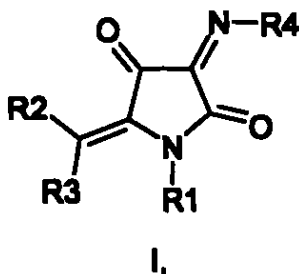
OR 509

LUZ ANRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 699 'Anexo 10'

REIVINDICACIONES

- 1 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I



en la cual el radical R^1 representa H, OR^8 , COR^5 , CSR^5 , NR^6R^7 , $COOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, un radical alquilo C_{1-10} , un radical arilo o heteroarilo, o arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

los radicales R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan H, F, Cl, Br, CF_3 , OR^8 , SR^8 , un radical alquilo C_{1-10} , un radical arilo o heteroarilo o arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquilenos,

el radical R^4 representa H, OH, OR^8 , SR^8 , COR^5 , $COOR^5$, $COCOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, un radical C_{1-10} -alquilo, un

OR 509

LUZ ANRIAGA DE HERBER
TRADUCTOR Y INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 500 Minjusticia

83
79

radical arilo, o heteroarilo, o radical arilo ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno,

el radical R⁵ representa H, C₁₋₁₀-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o un radical ligado a través de un grupo C₁₋₆,

los radicales R⁶ y R⁷, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, OR⁶, COR⁵, COOR⁵, un radical C₁₋₁₀-alquilo, un radical arilo o heteroarilo o un radical arilo ligado a través de un radical C₁₋₆-alquileno,

el radical R⁸ representa un radical C₁₋₁₀-alquilo, un radical arilo heteroarilo, o un radical ligado a través de un grupo C₁₋₆-alquileno,

en forma de sus racematos, enantiómeros, diastereómeros, bases y/o sales de ácidos fisiológicamente compatibles

2. Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según la reivindicación 1, caracterizados porque el radical R¹ representa C₁₋₆-alquilo y los demás radicales

OR 509

LIZ ARENAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL

Resolución No 557 14/04/02

R^2 a R^6 tienen los significados indicados para la fórmula general I

- 3 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según la reivindicación 1 o 2, caracterizados porque el radical R^1 representa un radical anillo ligado a través de un radical C_{1-3} -alquileo y los demás radicales R^2 a R^6 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 4 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de 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 hasta R^6 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 5 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el radical R^2 y/o R^3 representa un radical alquilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquileo y los demás radicales R^4 hasta R^6 tienen los significados indicados para la fórmula general I

OR 509

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 Resolución N° 223 Minjusbols

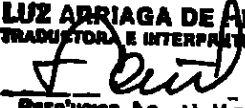
- 6 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el radical R^4 representa OH y los demás radicales R^5 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 7 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque el radical R^4 representa OR^8 y los demás radicales R^5 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 8 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque el radical R^4 representa C_{1-6} -alquilo y los demás radicales R^5 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 9 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque el radical R^4 representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquilenos y los demás radicales

OR 509

LUZ ARDING F. E. HERBER
 TRADUCTORA D. IN. I. E. OFICIAL
 Reproducción N.º 11, 11/11/11

R^5 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I

- 10 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque el radical R^5 representa un radical C_{1-6} -alquilo y los demás radicales R^6 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 11 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque el radical R^5 representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquileno y los demás radicales R^6 hasta R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I
- 12 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque el radical R^6 y/o R^7 representa un radical C_{1-6} -alquilo y R^8 tiene el significado indicado para la fórmula general I

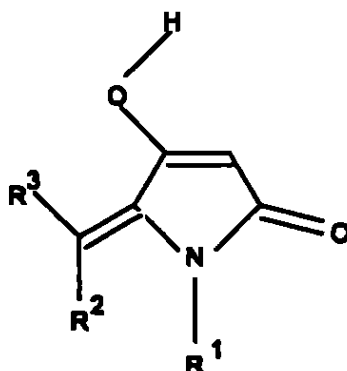
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 11.174.1962

- 13 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque el radical R^6 y/o R^7 representan un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-3} -alquileo y R^8 tiene el significado indicado para la fórmula general I
- 14 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizados porque el radical R^6 representa un radical C_{1-6} -alquilo
- 15 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizados porque el radical R^8 representa un radical arilo ligado a través de un grupo C_{1-6} -alquileo
- 16 Derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima según la reivindicación 1,

5-(metoxifenilmetilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,

5-(bromofenilmetilen)-pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima,

- 17 Procedimiento de preparación de derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque ácidos tetrámicos de la fórmula general II



II

en la que los radicales R¹ hasta R³ tiene los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en solución enfriada con hielo con una solución acuosa de nitrito de sodio para dar compuestos de la fórmula general I en la que R⁴ representa OH y R¹ hasta R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I y éstos se purifican y aíslan por recristalización, preferiblemente en etanol

18. Procedimiento de preparación de derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar bajo atmósferas de gas protector, en solventes absolutos, a bajas temperaturas, en presencia de bases fuertes, con haluros de C_{1-10} -alquilo, o haluros de aril C_{1-6} -alquilo para dar compuestos de la fórmula general I en la que el radical R^4 representa OR^8 o SR^8 y R^1 hasta R^3 y R^8 tienen los significados indicados para la fórmula general I
19. Procedimiento de preparación de derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R^4 representa OR^8 o SR^8 y R^1 hasta R^3 así como R^8 tienen el significado indicado para la fórmula general I, se hacen reaccionar bajo atmósferas de gas protector, en un solvente absoluto, a bajas temperaturas, preferencialmente en éteres de cadena

QR 509

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA e INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No 458 Minjusticia

abierta y/o cíclicos con cloruros de ácidos y/o bromuros de ácidos o derivados de ésteres de ácido clorofórmico y/o fluorofórmico o con carbonatos cíclicos y/o de cadena abierta en compuestos de la fórmula general I, en la que R^4 representa COOR^5 y R^1 hasta R^3 así como R^5 tienen el significado según la fórmula general I, y se purifican y aíslan por procedimientos convencionales

- 20 Procedimiento de preparación de derivados sustituidos de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R^4 representa OH y R^1 hasta R^3 tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar con isocianatos o isotiocianatos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, a baja temperatura, en solventes polares apróticos, para dar compuestos de la fórmula general I en la que R^4 representa CONR^6R^7 o CSNR^6R^7 , y R^1 hasta R^3 así como R^6 y R^7 tienen los significados indicados para la fórmula general I, y los productos se purifican y aíslan por procedimientos convencionales

OR 509

LUZ ARRIAGA DE HERBER
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 [Firma]
 Resolución No. 91 Mayo 1980

- 21 Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en que R⁴ representa OH y R¹ hasta R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en éteres de cadena abierta o cíclicos
- 22 Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R⁴ representa OH y R¹ hasta R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar en presencia de hidróxidos alcalinos y/ alcalinotérreos, y/o bases metalorgánicas
- 23 Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R⁴ representa OH y R¹ a R³ tienen los significados indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar con haluros de C₁₋₆-alquilo
- 24 Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R⁴ representa OH y R¹ hasta R³ tienen los significados

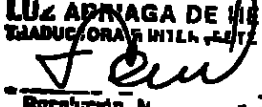
OR 509

LUZ ARRAGA DE HERCER
 TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
 Resolución No. 49 Injusticia

indicados para la fórmula general I, se hacen reaccionar con haluros de aril C₁₋₃-alquilo

- 25 Procedimiento según la reivindicación 19, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I en la que R⁴ representa OR⁸ o SR⁸ y R¹ a R³ así como R⁸ tienen el significado según la fórmula general I, se hacen reaccionar en éteres de cadena abierta y/o cíclicos
- 26 Medicamento que contiene como sustancia farmacéuticamente activa al menos un derivado sustituido de pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y o su sal con un ácido fisiológicamente compatible y eventualmente otras sustancias activas y/o excipientes
- 27 Medicamento según la reivindicación 26 para tratar/combater dolores, reacciones inflamatorias y alérgicas, depresiones, abuso de drogas y alcohol, gastritis, diarrea, incontinencia urinaria, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de las vías respiratorias, tos, enfermedades síquicas y/o epilepsia

OR 509

LUZ ADRIANA DE HERBER
TRADUCTORA EN LENGUA CASTELLANA OFICIAL

Ruta 100-17 N. J. 08010

- 28 Medicamento según la reivindicación 26 para tratamiento/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, encefalomielitis, síndrome de Tourette, asfixia perinatal y/o anisocoria
- 29 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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
- 30 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

31. Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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.
- 32 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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
33. Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 alcohol
- 34 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido

OR 509

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No 519 (Anexo 10)

fisiológicamente compatible para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la gastritis

35 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 diarrea

36 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 incontinencia urinaria

37 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

OR 509

LUX ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No 889 Ministerio

38. Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 las vías respiratorias
- 39 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 tos
- 40 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 siquicas
- 41 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según la reivindicación 1, su base y/o su sal con un ácido

OR 509

LUZ AYRAGA DE HERBER
 TRADUJORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
 Resolución No 599 14Jun2010

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

42 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 esquizofrenia

43 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

44 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

94

- 45 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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
- 46 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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.
- 47 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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
- 48 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

OR 509

LUZ ABRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución 13 11/12/13

95

medicamento para el tratamiento de sicosis determinadas por aumento del nivel de aminoácidos

- 49 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 profilaxis de apoplejías
- 50 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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
- 51 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 hipoxias
- 52 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima de la fórmula general I según la

OR 509

LUZ ARNAGA D^a RBER
TRADUCCIONA F INTE E OFICIAL
[Signature]
Resolución N.º 11610

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

- 53 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidín-2,3,4-trion-3-oxima 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 demencia senil
- 54 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidín-2,3,4-trion-3-oxima 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 encefalomielitis
- 55 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidín-2,3,4-trion-3-oxima 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

OR 509

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Rég. L. 7091, no. 12, 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

#1
97

56 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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

57 Empleo de al menos un derivado sustituido pirrolidin-2,3,4-trion-3-oxima 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 ansiolítico

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 HENBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Firma]
Resolución No. 11.300

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen 199 36 521 0

Anmeldetag 6 August 1999

Anmelder/Inhaber Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate

IPC C 07 D, A 61 K

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

München, den 14 Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faust

Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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 Opioide 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 inzidentellen Schmerzen, eine geringere Wirksamkeit.

Opioide 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

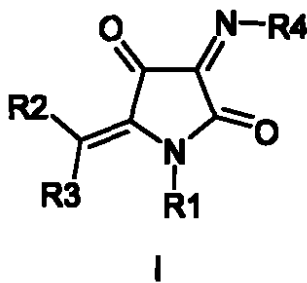
Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden, mit der sich die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Calciumhaushalt im Zellinneren nachweisen läßt

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 dann, 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 und/oder perinataler Asphyxie zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun gefunden, daß substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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 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,



wonn

der Rest R¹ für H, OR⁸, COR⁵, CSR⁵, NR⁶R⁷, COOR⁵, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe, vorzugsweise für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht

die Reste R², R³, gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br, CF₃, OR⁸, SR⁸, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise für einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe, vorzugsweise für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest R⁴ für H, OH, OR⁸, SR⁸, COR⁵, COOR⁵, COCOR⁵, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, vorzugsweise für OH oder OR⁸, einen C₁₋₁₀-Alkyl-, vorzugsweise einen C₁₋₆-Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C₁₋₆-Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest R^5 für H, 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,

die Reste R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, für H, OR^8 , COR^5 , $COOR^5$, 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 stehen,

der Rest R^8 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 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^5 , NR^6R^7 , COR^5 , $COOR^5$, $COCOR^5$, $CONR^6R^7$ und/oder $CSNR^6R^7$ substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden, wobei die Reste R^5 bis R^7 die Bedeutung wie in der allgemeinen Formel I haben. Enthalten diese 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 , OR^5 , NR^6R^7 , COR^5 , $COOR^5$, $COCOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6N^7$, 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^5 bis R^7 die Bedeutung wie in 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.

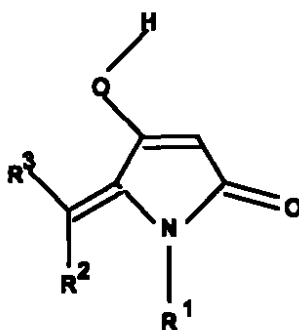
Vorzugsweise ist der Heteroaryl-Rest Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate:

5-(Methoxyphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

5-(Bromphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I, in denen man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



II

wonn die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise in eisgekühlter Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Ethanol reinigt und isoliert

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, wonn R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, werden vorzugsweise unter Schutzgasatmosphäre in absoluten Lösungsmitteln, vorzugsweise in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart von starken Basen, vorzugsweise Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden und/oder metallorganischen Basen mit C_{1-10} -Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit C_{1-8} -Alkylhalogeniden oder mit C_{1-8} -Alkyl-arylhalogeniden, vorzugsweise mit C_{1-3} -Alkyl-arylhalogeniden zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt, in der R^4 für OR^8 oder SR^8 steht und R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, wonn R^4 für OR^8 oder SR^8 steht und R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können noch weiter derivatisiert werden, in dem sie vorzugsweise unter Schutzgasatmosphäre in einem absoluten Lösungsmittel, vorzugsweise in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern, mit Säurechloriden und/oder Säurebromiden oder Chlor- bzw. Fluorameisensäureester-Derivaten oder mit offenkettigen bzw. cyclischen Carbonaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, wonn R^4 für $COOR^5$ steht und R^1 bis R^3 sowie R^5 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und nach den üblichen Verfahren gereinigt und isoliert werden

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können auch mit

aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten bei niedrigen Temperaturen in aprotischen, polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, wonn R^4 für $CONR^6R^7$ oder $CSNR^6R^7$ steht und R^1 bis R^3 , sowie R^6 und R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt werden, die nach üblichen Verfahren gereinigt und isoliert werden

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^4 für einen C_{1-10} -Alkylrest, einen Arylrest, einen Heteroarylrest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht, kann nach Maruoka und Yamamoto, Angew Chem, 97, 670-683, 1985, Maruoka et al J Am Chem Soc 105, 2831, 1985 bzw Maruoka et al Org Synth, 66, 185 durchgeführt 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

Untersuchungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie zeigen, daß die erhaltenen Oxim-Derivate als Gemisch von syn- und anti-Isomeren vorliegen können, die nicht weiter getrennen werden konnten

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 Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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 Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I, seine Base und/oder ein Salz 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, 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 und/oder zur Anxiolyse eingesetzt

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I, seiner Base und/oder ein Salz 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 und/oder zur Anxiolyse

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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 Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I appliziert.

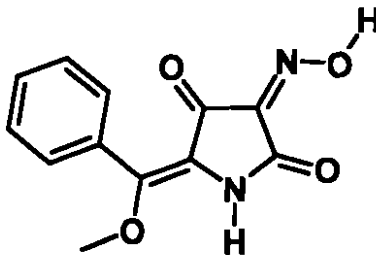
Beispiele

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

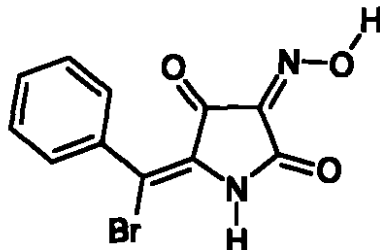


5-(Methoxyphenylmethylene)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 4-Hydroxy-5-(methoxyphenylmethylene)-1,5-dihydro-pyrrol-2-on in 5 ml Eisessig wurde unter Rühren eine wäßrige Lösung von 1,1 mmol (0,075 g) Natriumnitrit zugetropft. Die resultierende Lösung wurde dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. Die Ausbeute an 5-(Methoxyphenylmethylene)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 60 % mit einem Schmelzpunkt von 174 °C.

¹H-NMR (d₆-DMSO, δ in ppm) 11,95 (s, 1 H), 10,74 (s, 0,66 H), 10,71 (s, 0,33 H), 7,46 (m, 5 H), 3,42 (s, 1 H), 3,41 (s, 2 H)

Beispiel 2



5-(Bromphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(Bromophenyl-methylen)-4-hydroxy-1,5-dihydro-pyrrol-2-on in 5 ml Eisessig wurde unter Rühren eine wäßrige Lösung von 1,1 mmol (0,075 g) Natriumnitrit zugetropft. Die resultierende Lösung wurde dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. Die Ausbeute an 5-(Bromphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 65 % mit einem Schmelzpunkt von 158 °C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, δ in ppm) 14,46 (s, 1 H), 11,06 (s, 0,70 H), 11,00 (s, 0,30 H), 7,40-7,26 (m, 5 H)

Pharmakologische Untersuchungen

a) Untersuchungen zur Rezeptorbindung

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Mäusen, Stamm Wistar) durchgeführt [Baron B M, B W Siegel, B L Hamson,

R S Gross, C Hawes and P Towers Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 279(1), pp 62-68 (1996)]

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Mausgehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1 000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1 000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17 000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50 000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50 000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55 000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungs-test eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105 519 (B. M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β -Counter gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀ (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in der nachfolgenden Tabelle 1, nach

Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Beziehung) als K_i -Wert (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben

Tabelle 1

Beispiel	Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals K_i (10 μ mol/l)
1	0,116
2	0,430

b) NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus* Oocyten

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 wurde an Oocyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Mausnirm in Oocyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

Xenopus Oocyten der Stadien V und VI (Dumont, J N, J Morphol 136, 153-180 (1972)) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Mäusen mikrophoriert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in Kulturmedium (Zusammensetzung: 88,0 mmol/l NaCl, 1,0 mmol/l KCl, 1,5 mmol/l CaCl_2 , 0,8 mmol/l MgSO_4 , 2,4 mmol/l NaHCO_3 , 5 mmol/l HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 μ g/ml Streptomycin, pH 7,4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert (Bloms-Funke P, Madeja M, Mußhoff U, Speckmann E-J (1996) Neurosci Lett 205, 115-118 (1996)). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsanordnung wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (Firma npi, Bundesrepublik Deutschland). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem nominal Mg^{2+} -freien Medium

(Zusammensetzung 89.0 mmol/l NaCl, 1.0 mmol/l KCl, 1.8 mmol/l CaCl₂, 2.4 mmol/l NaHCO₃, 5 mmol/l HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (Firma npi, Bundesrepublik Deutschland). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100 µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC₅₀-Werte werden nach folgender Formel berechnet:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^{-p})$$

(Y_{min} = minimaler Testwert, Y_{max} = maximaler Testwert, Y = relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA₂-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC₅₀-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig errechnet wurden.

Das Ergebnis zur Untersuchung der Wirkung der Verbindung gemäß Beispiel 1 auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten ist in der Tabelle 2 angegeben Tabelle 2

Beispiel Nr	Ionenströme		
	induzierte		
	relative Stromamplitude		
	n		
	NMDA	NMDA + Glycin (0.3 µM)	NMDA + Glycin (10 µM)
Kontrolle	1.42 %	70.23 %	100 %
1	-0.58 %	0.08 %	59.93 %

c) 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 Dubuissou, 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 Vaccanno, 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 ED₅₀-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 (intrapertoneal 15 min, intravenös 5 min).

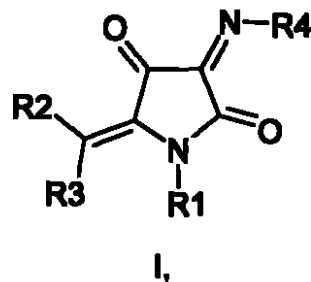
Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 bzw. 2 zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

Die entsprechenden Ergebnisse im Formalin-Test an der Maus sind in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengefaßt

Tabelle 3

Beispiel	% Änderung gegen Kontrolle bei 10 mg/kg
1	63,9
2	36,3

1 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

der Rest R^1 für H, OR^8 , COR^5 , CSR^5 , NR^6R^7 , $COOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste R^2 , R^3 , gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br, CF_3 , OR^8 , SR^8 , einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

der Rest R^4 für H, OH, OR^8 , SR^8 , COR^5 , $COOR^5$, $COCOR^5$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, 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^5 für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht,

die Reste R^6 , R^7 , gleich oder verschieden, für H, OR^8 , COR^5 , $COOR^5$, 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^8 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 Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 3 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 4 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 5 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 6 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^4 für OH steht und die übrigen Reste R^5 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben

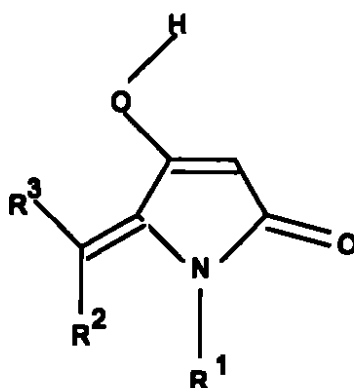
- 7 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^4 für OR^8 steht und die übrigen Reste R^5 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 8 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^4 für einen C_{1-6} -Alkyl-Rest steht und die übrigen Reste R^5 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 9 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, 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^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 10 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^5 für einen C_{1-6} -Alkyl -Rest steht und die übrigen Reste R^6 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 11 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^5 für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die übrigen Reste R^6 bis R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben
- 12 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^6 und/oder R^7 für einen C_{1-6} -Alkylrest steht und R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat

- 13 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^6 und/oder R^7 für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat
- 14 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^8 für einen C_{1-6} -Alkyl -Rest steht
- 15 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R^8 für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht
- 16 Substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate gemäß Anspruch 1

5-(Methoxyphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

5-(Bromphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

- 17 Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



II

wonn die Reste R¹ bis R³ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise in einer eisgekühlten Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ für OH steht und R¹ bis R³ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und diese durch Umkristallisation, vorzugsweise aus Ethanol, reinigt und isoliert

- 18 Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I wonn R⁴ für OH steht und R¹ bis R³ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben unter Schutzgasatmosphäre in absoluten Lösungsmitteln bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart von starken Basen mit C₁₋₁₀-Alkylhalogeniden oder mit C₁₋₆-Alkyl-arylhalogeniden zu Verbindungen

der allgemeinen Formel I umgesetzt, wenn der Rest R^4 für OR^8 oder SR^8 steht und R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben

- 19 Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, wenn R^4 für OR^8 oder SR^8 steht und R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, vorzugsweise unter Schutzgasatmosphäre in einem absoluten Lösungsmittel, vorzugsweise in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern mit Säurechloriden und/oder Säurebromiden oder Chlor- bzw. Fluorameisensäureester-Derivaten oder mit cyclischen bzw. offenkettigen Carbonaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, wenn R^4 für $COOR^5$ steht und R^1 bis R^3 sowie R^5 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und nach den üblichen Verfahren reinigt und isoliert
- 20 Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, mit aliphatischen, aromatischen und heteroaromatischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten bei niedrigen Temperaturen in aprotischen polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, wenn R^4 für $CONR^6R^7$ oder $CSNR^6R^7$ steht und R^1 bis R^3 , sowie R^6 und R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und nach den üblichen Verfahren reinigt und isoliert
- 21 Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I wenn R^4 für OH steht und R^1

bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern umgesetzt

- 22 Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in Gegenwart von Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden und/oder metallorganischen Basen umgesetzt
- 23 Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit mit C_{1-6} -Alkylhalogeniden umgesetzt
- 24 Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R^4 für OH steht und R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit C_{1-3} -Alkylarylhalogeniden umgesetzt
- 25 Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 für OR^8 oder SR^8 steht und R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern umgesetzt
- 26 Arzneimittel enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, seine Base und/oder sein Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe
- 27 Arzneimittel nach Anspruch 26 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

- 28 Arzneimittel nach Anspruch 26 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 und/oder zur Anxiolyse
- 29 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 30 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 31 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 32 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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

- 33 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 34 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 35 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 36 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 37 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 38 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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

- 39 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 40 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 41 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 42 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 43 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 44 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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

- 45 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 46 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 47 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 48 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 49 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 50 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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

- 51 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 52 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 53 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 54 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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 Encephalomyelitis
- 55 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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
- 56 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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

57 Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-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

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln