



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 40 818 A1** 2004.05.13

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 40 818.1**

(22) Anmeldetag: **30.08.2002**

(43) Offenlegungstag: **13.05.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 413/04**
C07D 413/14, A61K 31/4245

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

(72) Erfinder:
Buschmann, Helmut, Dr., Esplugues de Llobregat, ES; Hennies, Hagen-Heinrich, Dr., 52152 Simmerath, DE; Sundermann, Bernd, Dr., 52066 Aachen, DE; Sundermann, Corinna, Dr., 52066 Aachen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol-Derivate**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln, vorzugsweise zur Behandlung von Depressionen, und Verfahren zur Behandlung von Depressionen.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln, vorzugsweise zur Behandlung von Depressionen, und Verfahren zur Behandlung von Depressionen.

[0002] Depression ist eine Störung der Affektivität, bei der ein depressives Syndrom im Vordergrund steht, wobei depressiv mit Verstimmung verbunden bzw. traurig gestimmt heißt. Die zur Therapie verwendeten Antidepressiva sind auch wichtige Adjuvantien für die Schmerztherapie (van Schayck et al., MMP 1998, 21. Jahrgang, Heft 10, 304-313; Jung et al., J. Gen. Intern. Med. 1997, 12/6, 384-389; Onghena and Van Houdenhove, Pain 1992, 49, 205-219; Feuerstein, Der Schmerz 1997, 11, 213-226; Rowbotham, The Pain Medicine Journal Club 1997, 3/3, 119-122), insbesondere bei chronischen Schmerzzuständen, da die andauernde Schmerzbelastung zu einer depressiven Verstimmung der Patienten führen kann. Dies ist besonders häufig bei Krebs-Schmerzpatienten der Fall (Berard, Int. Med. J. 1996, 3/4, 257-259). Da es bisher keine Schmerzmittel mit einer klinisch relevanten antidepressiven Wirkkomponenten gibt, müssen die Antidepressiva als Zusatzmedikation zur Analgetika-Gabe hinzugefügt werden. Da chronische Schmerzpatienten häufig eine Vielzahl von verschiedenen Medikamenten benötigen, führt die zusätzliche Gabe des Antidepressivums zu einer weiteren Belastung des Organismus. Aus diesem Grund und zur Verbesserung der Compliance wäre eine analgetisch wirksame Substanz mit einer antidepressiven Wirkkomponente von besonderem Vorteil.

[0003] Grundlage der antidepressiven Wirkung ist die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin.

[0004] Verschiedene substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate sind aus der Literatur bekannt. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie für die Therapie von neuronalen Erkrankungen eingesetzt werden.

[0005] Eine Synthese für substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate wurde bereits beschrieben durch Borg et al. (J. Org. Chem. 1995, 60, 3112-3120), wobei als Ausgangsmaterial natürliche Aminosäuren dienen und eine Dehydrierung von Diazylhydrazinen erfolgt, und Brain et al. (Synlett 2001, No. 3, 382-384), wobei die Cyclodehydrierung von 1,2-Diacylhydrazinen in der Mikrowelle mit einem Polystyrengestützten Dehydrierungsagenten durchgeführt wird. Bei diesen Synthesen handelt es sich um Festphasensynthesen.

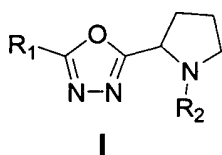
[0006] Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Pyrrolidin- oder Piperidinderivaten zur Behandlung und Prävention von neuronalen Erkrankungen wurde in WO 01/04116 beschrieben.

[0007] JP 2001247569 beschreibt ebenfalls die Herstellung von Pyrrolidin- oder Piperidinderivaten und deren Verwendung für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von Verletzungen der Nerven oder Neurodegenerationen begleitet sind.

[0008] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen einer neuen Strukturklasse analgetisch wirksamer Substanzen, die sich darüber hinaus insbesondere zur Behandlung von Depressionen und/oder zur Anxiolyse eignen.

[0009] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate der allgemeinen Formel I eine ausgeprägte antidepressive und auch analgetische Wirkung aufweisen.

[0010] Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

R₁ Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

R₂ H, SO₂R³ oder COR⁴ bedeutet; wobei

R³ und R⁴ unabhängig voneinander C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, Reste von Carbonsäureestern mit 3-10 C-Atomen, Dimethylamid oder NR⁵R⁶ bedeuten, wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H oder Aryl bedeuten.

[0011] Vorzugsweise bedeuten in Verbindungen nach Formel I

R₁

Aryl oder Heteroaryl, wobei

Aryl für Phenyl unsubstituiert oder substituiert mit F, Cl, O-Alkyl oder Phenyl

und

Heteroaryl für Pyridinyl oder Thienyl steht,

R₂ H, SO₂R³ oder COR⁴, wobei

R³ und R⁴ unabhängig voneinander C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl, Aryl, C₁₋₆-Al-

kyl)-Aryl, Heterocyclyl, Reste von Carbonsäureestern mit 3-10 C-Atomen, Dimethylamid oder NR^5R^6 bedeuten, wobei

C_{1-10} -Alkyl für Methyl, Propyl, Butyl, Butenyl, Isobutyl, Pentyl, Pent-3-yl, Hept-3-yl, Hept-4-yl, 2,2-Dimethylpropyl, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, oder $\text{CH}(\text{Benzyl})\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ steht,

C_{3-10} -Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Adamantan-1-yl, 2-Phenyl-cyclopropyl oder 4,7,7-Trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on-1-yl steht,

$(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-10}\text{-Cycloalkyl}$ für $\text{CH}_2\text{-Cyclopentyl}$, $(\text{CH}_2)_2\text{-Cyclopentyl}$ oder 7,7-Dimethyl-1-methyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on steht,

Aryl für Phenyl, Benzyl oder Naphthyl unsubstituiert, einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden mit Phenyl, NO_2 , $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, dessen C-Atomkette ggf. durch ein oder mehrere der Heteroatome N, O oder S, vorzugsweise durch O, unterbrochen ist, O-Alkyl, $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, F, Cl, Br, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCF_3 , CF_3 , SCHF_2 , SCF_3 oder $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ steht,

$(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ für 3,4-Dimethoxyphenyl- CH_2 , 4-Chlorphenoxy- CH_2 , Phenyl- $\text{CH}=\text{CH}$, Benzyl- OCH_2 , Phenyl- $(\text{CH}_2)_2$, 2-Bromphenyl- CH_2 , 1-Phenyl-propyl, 2-Chlorphenyl- $\text{CH}=\text{CH}$, 3-Trifluormethyl-phenyl- $\text{CH}=\text{CH}$, Phenoxy- CH_2 , Phenoxy- $(\text{CH}_2)_3$ oder Phenoxy- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ steht,

Heterocyclyl für Pyridinyl, Isoxazol, Thienyl, Furanyl, Triazol, Benzooxadiazol, Thiadiazol, Pyrazol oder Isochinolin, unsubstituiert, einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden mit Cl, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, Phenyl, welches wiederum unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden mit Cl oder $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ substituiert ist, CF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ oder SCH_3 steht,

die Reste von Carbonsäureestern mit 3-10 C-Atomen für

$\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2$

$\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3$

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2$

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2$

$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$

$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2$ oder

$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ stehen

und

R^5 und R^6 unabhängig voneinander H oder Aryl bedeuten, wobei

Aryl für Benzyl oder Phenyl, jeweils einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert mit F, Cl, O-Alkyl, CN, CF_3 oder OCF_3 , steht.

[0012] Besonders bevorzugt sind Verbindungen nach Formel I, in denen

R_1 Phenyl, Bisphenyl-4-yl, 3-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl oder Thiophen-2-yl bedeutet,

R_2 H, SO_2R^3 oder COR^4 bedeutet, wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{-}$, 2,4-Dimethoxy-phenyl, 2-Chlor-pyridin-3-yl, 2-Chlor-pyridin-4-yl, 7,7-Dimethyl-1-methyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on, 3-Dimethyl-amino-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 2,5-Dimethoxy-phenyl, 4-Chlor-phenyl, $-\text{CH}(\text{Benzyl})\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, 4,5-Dichlor-thiophen-2-yl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Chlor-phenoxy-methyl, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}-$, 5-Methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 4-Brom-phenyl, 4-Ethoxy-phenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl, 1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-Methoxy-phenyl, 2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl, 4-Trifluormethylsulfanyl-phenyl, 2,2,2-Trifluor-1-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-ethanon oder NR^5R^6 bedeuten, wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander H oder 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 4-Fluorbenzyl, 4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl, 4-Trifluormethoxy-phenyl oder 3-Cyanophenyl bedeuten.

[0013] Insbesondere bevorzugt sind folgende substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate:

4-Oxo-4-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-buttersäureethylester

(2,4-Dimethoxy-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon

(2-Chlor-pyridin-3-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon

7,7-Dimethyl-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonylmethyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on

(3-Dimethylamino-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon

2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon

[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-chlor-phenyl)-methanon

N-{1-Benzyl-2-oxo-2-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethyl}-4-methyl-benzylsulfonamid

4-{5-[1-(4,5-Dichlor-thiophene-2-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin

3-{5-[1-(2,5-Dimethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin

2-(2-Fluor-phenyl)-5-[1-(2,4,6-trimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol

2-(4-Chlor-phenoxy)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon

3-Phenyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propenon

(5-Methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 3-{5-[1-(2,4-Difluor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
 (4-Brom-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
 (2-Chlor-pyridin-4-yl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
 (2,6-Difluor-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (4-Ethoxy-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 3-{5-[1-(4-Trifluormethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
 (2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-{2-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
 (2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2,3-Difluor-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
 (2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 [2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethylsulfanyl-phenyl)-methanon
 2,2,2-Trifluor-1-{7-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-ethanon

[0014] Die Begriffe "Alkyl", "C₁₋₁₀-Alkyl", und "C₁₋₆-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C₁₋₁₀-Alkyl) 1 bis 10 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10) bzw. (wie im Fall von C₁₋₆-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6), d.h. C₁₋₁₀-, C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₁₀-, C₂₋₆-Alkenyle und C₂₋₁₀-, C₂₋₆-Alkinye. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinye" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt. Unter "Alkyl" im Sinne dieser Erfindung werden auch Reste verstanden, deren C-Atomkette ggf. durch ein oder mehrere der Heteroatome N, O oder S, vorzugsweise durch O, unterbrochen ist.

[0015] "C₃₋₁₀-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung cyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoff-Reste mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atomen, wobei jeder der Reste unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Ferner kann es sich um ein bi-, tri- oder polycyclisches Ringsystem handeln. Beispielhaft steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptanyl und Cyclooctanyl sowie für Adamantyl und Bicyclo[2.2.1]heptyl.

[0016] Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Bevorzugt ist Aryl ein unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl.

[0017] Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest, in dem mindestens ein Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocyclyl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclyle handelt, in denen der mindestens eine Cyclus, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl und Morpholinyl. Beispiele für Heteroaryl-Reste sind Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Isoxazolyl, Isochinolin, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridinyl und Oxadiazolyl sowie deren benzokondensierte Analoga (z.B. Benzooxadiazolyl). Alle diese Reste können jeweils unsubstituiert oder substituiert vorliegen.

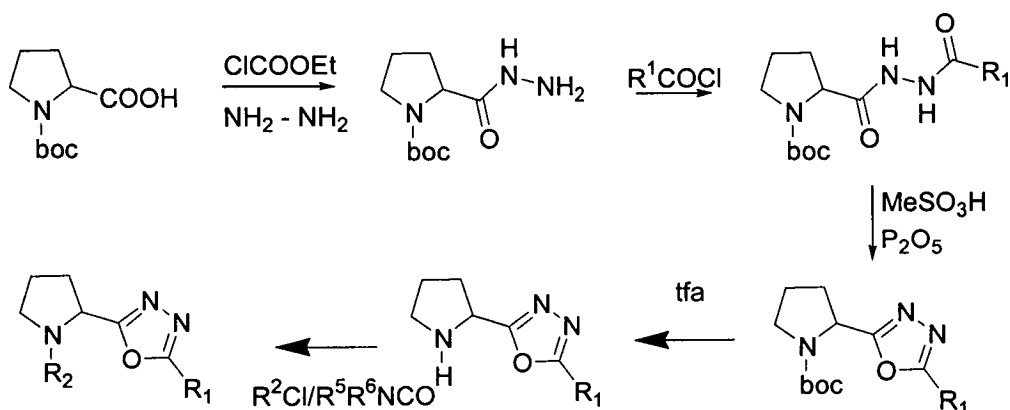
[0018] Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl" und "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, dass der Cycloalkyl-, bzw. Aryl-Rest über eine C₁₋₆-Alkyl-Gruppe an die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist.

[0019] Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die einfache oder mehrfache Substitution von einem oder mehreren Wasserstoffatomen durch beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N-Alkyl-N-Aryl, NO₂, OH, Ketogruppe, O-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl,

$C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, $C(=O)$ Aryl, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl, $C(=O)$ -Heterocyclyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, CO_2 -Alkyl-Aryl, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ -Alkyl, $C(=O)NH$ Aryl, $C(=O)NH$ -Heterocyclyl, $C(=O)N(Alkyl)_2$, $C(=O)N(Alkyl-Aryl)_2$, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl, wobei die mehrfache Substitution entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, erfolgt. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Möglich ist darüber hinaus auch die Substitution mit einem Sulfonamid. [0020] In Bezug auf "Aryl", "Heterocyclyl" sowie "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocyclyl" oder "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, -CN, NH_2 , NH -Alkyl, NH -Aryl, NH -Alkyl-Aryl, NH -Heterocyclyl, $N(Alkyl)_2$, $N(Alkyl-Aryl)_2$, NO_2 , SH, S-Alkyl, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, CHO, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, $C(=O)CF_3$, $C(=O)$ Aryl, $C(=O)-C_{1-6}$ -Alkyl-Aryl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, -Alkyl- CO_2 -Aryl, $C(=O)NH_2$, $C(=O)NH$ -Alkyl, $C(=O)NH$ Aryl, $C(=O)NH$ -Heterocyclyl, $C(=O)N(Alkyl)_2$, SO_2NH_2 , SO_3H , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , SCF_3 , $SCHF_2$, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders bevorzugte Substituenten für Aryl und Heterocyclyl sind C_{1-6} -Alkyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OAlkyl, OCF_3 , Phenyl, CN und/oder NO_2 .

[0021] "Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, dass ein Benzol-Ring an einen anderen Cyclus ankondensiert ist.

[0022] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivaten der allgemeinen Formel I. Die erfindungsgemäßen Substanzen werden nach dem folgenden Syntheschema hergestellt, worin die Abkürzung tfa für Trifluoressigsäure steht:



[0023] Die erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate der allgemeinen Formeln I sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

[0024] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, die wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol-Derivat der allgemeinen Formel I sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.

[0025] Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen und zur Behandlung oder Prophylaxe von Depressionen, Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol-, Drogen und oder Medikamentenabhängigkeit, Übelkeit und Erbrechen, zur Anxiolyse, Vigilanzsteigerung und/oder Libidosteigerung.

[0026] Die Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivates der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen und zur Behandlung oder Prophylaxe von Depressionen, Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol-, Drogen und oder Medikamentenabhängigkeit, Übelkeit und Erbrechen, zur Anxiolyse, Vigilanzsteigerung und/oder Libidosteigerung ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0027] Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von Depressionen, bei dem die erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden.

[0028] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

[0029] Neben wenigstens einem erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivat

vat der allgemeinen Formel I enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

[0030] Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. 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 Formeln I auch verzögert freisetzen.

[0031] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in A.R. Gennaro (Hrsg.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0032] Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0.005 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0.05 bis 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivates der allgemeinen Formel I appliziert.

[0033] Die erfindungsgemäßen Verbindungen fallen zwar unter die umfassende allgemeine Formel der Anmeldung JP 2001247569, sind aber dort an keiner Stelle expressis verbis genannt und gehören dort auch nicht zu den bevorzugten Verbindungen. Die dort beschriebenen Verbindungen sollen sich zur Verlängerung von Nervenfortsätzen und daher zur Behandlung und/oder Prävention von Krankheiten wie diabetische Nervenstörungen, Neuropathie, durchtrennte Nerven, nervenzerstörender Krankheiten wie ALS oder Multiple Sklerose, Alzheimer, Parkinson, Huntington Chorea oder Rückenmarksverletzungen eignen.

[0034] Im Gegensatz dazu konnte für die erfindungsgemäßen analgetisch wirksamen Verbindungen eine deutliche antidepressive Wirkung nachgewiesen werden.

Beispiel - Nr.	Erfindungsgemäße Verbindung
1	4-{5-[1-(4-Nitro-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
2	3-Oxo-3-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propionsäureethylester
3	4-{5-[1-(2,4,6-Trimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
4	4-Oxo-4-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-buttersäureethylester
5	(2,4-Dimethoxy-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
6	(2-Chlor-pyridin-3-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
7	7,7-Dimethyl-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonylmethyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on
8	1-[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-butan-1-on
9	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-methoxy-phenyl)-methanon
10	2-[1-(3-Chlor-4-fluor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol
11	[3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
12	(3-Dimethylamino-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
13	2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
14	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-chlor-phenyl)-methanon

15	4-{5-[1-(4-Chlor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
16	4-{5-[1-(4-Methoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
17	Isoxazol-5-yl-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
18	4-{5-[1-(Butan-1-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
19	2-(2-Methoxy-ethoxy)-1-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-ethanon
20	Cyclobutyl-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
21	N-{1-Benzyl-2-oxo-2-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethyl}-4-methyl-benzylsulfonamid
22	4-{5-[1-(4,5-Dichlor-thiophene-2-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
23	1-[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
24	1-{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-ethanon
25	(2-Chlor-pyridin-4-yl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
26	[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-methanon
27	(4-Brom-phenyl)-[2-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
28	5-{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-5-oxo-valeriansäuremethylester
29	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-[3-(2-chlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-methanon
30	3-{5-[1-(2,5-Dimethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
31	(2-Methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-

	yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
32	2-Phenyl-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
33	3-Oxo-3-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propionsäureethylester
34	(3-Dimethylamino-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
35	Essigsäure 2-oxo-2-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethylester
36	(4-Ethoxy-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
37	2-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
38	3-Oxo-3-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propionsäuremethylester
39	(2-Ethoxy-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
40	3-[5-(1-Phenylmethansulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin
41	2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonsäuredimethylamid
42	4,7,7-Trimethyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on
43	{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-trifluormethoxy-phenyl)-methanon
44	[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-thiophen-2-yl-methanon
45	[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-o-tolyl-methanon
46	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-ethanon
47	5-{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-5-

	oxo-valeriansäuremethylester
48	3-{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-oxo-propionsäuremethylester
49	Biphenyl-4-yl-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
50	(2-Chlor-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
51	(2-Chlor-pyridin-3-yl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
52	1-[2-(5-Thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-butan-1-on
53	Essigsäure 1,1-dimethyl-2-oxo-2-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethylester
54	[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-p-tolyl-methanon
55	(2,3-Dimethyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
56	2-Cyclopentyl-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
57	3-{5-[1-(3-Chlor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
58	1-{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pentan-1-on
59	1-{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonyl}-4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on
60	Adamantan-1-yl-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
61	2-(2-Fluor-phenyl)-5-[1-(2,4,6-trimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
62	[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(2-trifluormethyl-phenyl)-methanon
63	2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-5-(2-fluor-

	phenyl)-[1,3,4]oxadiazol
64	Essigsäure 2-oxo-1-phenyl-2-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethylester
65	Furan-2-yl-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
66	(4-Brom-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
67	2-(4-Chlor-phenoxy)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
68	4-[5-(1-Benzylsulfonyl-pyrrolidin-2-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin
69	Furan-2-yl-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
70	1-{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pent-4-en-1-on
71	3-{5-[1-(2-Chlor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
72	4-{5-[1-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
73	[3-(2-Chlor-phenyl)-5-methyl-isoxazol-4-yl]-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
74	(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
75	{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pentafluorphenyl-methanon
76	4-Oxo-4-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-buttersäureethylester
77	2-(3-Methoxy-phenyl)-5-[1-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
78	4-{5-[1-(2,3,5,6-Tetramethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
79	1-[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-hexan-1-on
80	Cyclopentyl-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-

	methanon
81	(3-Chlor-2-fluor-phenyl)-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
82	2-[1-(4-Chlor-2,5-dimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol
83	(4-Chlor-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
84	3-Phenyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propenon
85	(5-Methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
86	3-{5-[1-(2,4-Difluor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
87	2-Benzyl-oxy-1-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-ethanon
88	(6-Chlor-pyridin-3-yl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
89	3,3-Dimethyl-1-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-butan-1-on
90	(2-Ethoxy-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
91	(4-Ethyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
92	(4-Brom-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
93	(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
94	(2-Chlor-pyridin-4-yl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
95	{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-nitro-phenyl)-methanon
96	1-{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-

	phenyl-propan-1-on
97	(3-Chlor-thiophen-2-yl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
98	2-(2-Fluor-phenyl)-5-[1-(toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
99	4-{5-[1-(4-Butoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
100	Cyclopropyl-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
101	(2,6-Difluor-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
102	(2,5-Dimethyl-furan-3-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
103	2-[2-(5-Pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonyl]-benzoesäuremethylester
104	2-Ethyl-1-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-butan-1-on
105	(3-Difluormethylsulfonyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methan
106	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
107	3-{5-[1-(Toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
108	4-{5-[1-(3-Trifluormethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
109	(4-Ethoxy-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
110	2-(2-Brom-phenyl)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
111	[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon
112	2-Thiophen-2-yl-5-[1-(2,4,6-trimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-

	[1,3,4]oxadiazol
113	1-{4-[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonyl]-phenyl}-ethanon
114	Furan-2-yl-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
115	(3,5-Difluor-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
116	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-nitro-phenyl)-methanon
117	(4-Fluor-phenyl)-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
118	{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-propyl-phenyl)-methanon
119	(3,4-Difluor-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
120	(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
121	2-Phenyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
122	[2-(5-Pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(3-trifluormethoxy-phenyl)-methanon
123	(4-Fluor-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
124	(4-Propyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
125	2-Phenyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-butan-1-on
126	[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethoxy-phenyl)-methanon
127	(3-Nitro-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
128	2-Ethyl-1-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-

	butan-1-on
129	(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
130	1-{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-propyl-pentan-1-on
131	{2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl)-methanon
132	[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(2-trifluormethyl-phenyl)-methanon
133	2-(3-Methoxy-phenyl)-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
134	3-{5-[1-(4-Trifluormethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
135	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-furan-2-yl-methanon
136	{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-furan-2-yl-methanon
137	(4-Methyl-3-nitro-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
138	(4-Methoxy-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
139	(2-Chlor-pyridin-4-yl)-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
140	(3-Brom-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
141	2-Propyl-1-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pentan-1-on
142	2-(4-Chlor-phenyl)-5-{1-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-benzylsulfonyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,3,4]oxadiazol
143	(3-Chlor-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
144	(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-

	pyrrolidin-1-yl]-methanon
145	(2,6-Difluor-3-methyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
146	(3-Fluor-4-methyl-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
147	{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-methanon
148	2-Thiophen-2-yl-5-[1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
149	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methanon
150	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-ethyl-phenyl)-methanon
151	(4-tert-Butyl-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
152	Naphth-1-yl-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
153	1-[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pent-4-en-1-on
154	{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-propyl-phenyl)-methanon
155	1-{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-phenyl-propenon
156	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3,3-dimethyl-butan-1-on
157	2-[1-(4-Chlor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol
158	Adamantan-1-yl-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
159	{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-o-tolyl-methanon
160	Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon

161	(4-Nitro-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
162	3-(2-Chlor-phenyl)-1-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-propenon
163	4-{5-[1-(4-Ethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl}-pyridin
164	(2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-{2-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
165	(2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
166	(1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
167	1-[2-(5-Pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-3-(3-trifluormethyl-phenyl)-propenon
168	(2-Methylsulfonyl-pyridin-3-yl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
169	(2,5-Dimethyl-furan-3-yl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
170	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(5-fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-methanon
171	(3-Chlor-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
172	(4-Chlor-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
173	(2,3-Difluor-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
174	(2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
175	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-ethyl-butan-1-on
176	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pent-4-en-1-on

177	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-pentafluorophenyl-methanon
178	(3-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
179	1-{2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-4-phenoxy-butan-1-on
180	[1-(4-Chlor-phenyl)-5-trifluormethyl-1H-pyrazol-4-yl]-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
181	[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethylsulfanyl-phenyl)-methanon
182	2,2,2-Trifluor-1-{7-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl}-ethanon
183	1-[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-ethanon
184	(2-Chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
185	(2-Chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
186	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-phenoxy-ethanon
187	(2,3-Difluor-4-methyl-phenyl)-{2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
188	2-[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonyl]-benzoesäuremethylester
189	2-Biphenyl-4-yl-5-{1-[4-(1,1-dimethyl-propyl)-benzylsulfonyl]-pyrrolidin-2-yl}-[1,3,4]oxadiazol
190	3-Cyclopentyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on
191	3,3-Dimethyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-butan-1-on
192	(2-Chlor-4-nitro-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon

193	1-[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-ethanon
194	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-2-ethyl-hexan-1-on
195	1-[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-phenyl-butan-1-on
196	(2,3-Dimethyl-phenyl)-{2-[5-(2-fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-methanon
197	(2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
198	2-(4-Chlor-phenoxy)-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
199	(2-Ethoxy-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
200	(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
201	(4-Methyl-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
202	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(3,4-dichlor-phenyl)-methanon
203	(4-Propyl-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
204	(3,4-Difluor-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
205	(3-Chlor-2-fluor-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
206	(2-Chlor-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
207	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-m-tolyl-methanon
208	1-{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-butan-1-on

209	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pyridin-2-yl-methanon
210	[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethyl-phenyl)-methanon
211	2-Biphenyl-4-yl-5-[1-(4-chlor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
212	1-[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-phenoxy-ethanon
213	2-Phenyl-5-[1-(toluol-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
214	[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(3-trifluormethoxy-phenyl)-methanon
215	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-propyl-phenyl)-methanon
216	Benzoessäure 2-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonyl]-benzylester
217	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-(4-nitro-phenyl)-methanon
218	2-Phenoxy-1-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on
219	2-(4-Chlor-phenyl)-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
220	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(2-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-methanon
221	(2,3-Difluor-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
222	2-Biphenyl-4-yl-5-[1-(3-chlor-4-fluor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
223	(3,4-Difluor-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
224	1-[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-2-propyl-pentan-1-on
225	(3-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-

	yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
226	(6-Chlor-2-fluor-3-methyl-phenyl)-{2-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
227	(2-Phenyl-cyclopropyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
228	(4-Brom-3-methyl-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
229	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dimethyl-phenyl)-methanon
230	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(3-chlor-phenyl)-methanon
231	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-difluor-4-methyl-phenyl)-methanon
232	(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-{2-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
233	[2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(5-tert-butyl-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-methanon
234	{2-[5-(4-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dichlor-phenyl)-methanon
235	2-(5-Pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (4-ethoxy-phenyl)-amid
236	2-(5-Pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (2,5-dichlor-phenyl)-amid
237	2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonsäure 4-fluor-benzylamid
238	2-[5-(2-Fluor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonsäure (2,5-dimethoxy-phenyl)-amid
239	2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (2,5-dimethoxy-phenyl)-amid
240	2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (2,5-difluor-phenyl)-amid
241	2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (3-

	cyano-phenyl)-amid
242	2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (3-cyano-phenyl)-amid
243	2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonsäure (3-cyano-phenyl)-amid
244	2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-amid
245	2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (4-methoxy-phenyl)-amid
246	2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (4-trifluormethoxy-phenyl)-amid

Untersuchungen zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (5HT-Uptakehemmung)

[0035] Um diese in vitro Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P₂“-Fraktion Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird. Für den 5HT-Uptake werden diese vesikulären Partikel aus der Medulla + Pons-Region von männlichen Rattengehirnen isoliert.

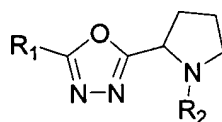
[0036] Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilffert (1996) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036).

[0037] Beispielhaft wurden die folgenden Verbindungen auf ihre 5HT-Uptakehemmung untersucht:

Verbindung nach Beispiel- Nr.	5HT Uptake, % Hemmung
4	72
5	81
6	84
7	64
12	54
13	67
14	69
21	53
22	60
30	60
61	50
67	50
84	61
85	61
86	73
92	58
94	50
101	54
109	54
134	55
164	80
165	76
166	78
173	62
174	61
181	62
182	52

Patentansprüche

1. Substituierte 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate der allgemeinen Formel I,



I

worin

R_1 Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

R_2 H, SO_2R^3 oder COR^4 bedeutet;

R^3 und R^4 unabhängig voneinander C_{1-10} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, Reste von Carbonsäureestern mit 3-10 C-Atomen, Dimethylamid oder NR^5R^6 bedeuten, R^5 und R^6 unabhängig voneinander H oder Aryl bedeuten.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R_1

Aryl oder Heteroaryl bedeutet, wobei

Aryl für Phenyl unsubstituiert oder substituiert mit F, Cl, O-Alkyl oder Phenyl

und

Heteroaryl für Pyridinyl oder Thienyl steht,

R_2 H, SO_2R^3 oder COR^4 , wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander C_{1-10} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, C_{1-6} -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, Reste von Carbonsäureestern mit 3-10 C-Atomen, Dimethylamid oder NR^5R^6 bedeuten, wobei

C_{1-10} -Alkyl für Methyl, Propyl, Butyl, Butenyl, Isobutyl, Pentyl, Pent-3-yl, Hept-3-yl, Hept-4-yl, 2,2-Dimethylpropyl,

CH_2OCH_3 , $CH_2O(CH_2)_2OCH_3$, oder $CH(Benzyl)NSO_2C_6H_4CH_3$ steht,

C_{3-10} -Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Adamantan-1-yl, 2-Phenyl-cyclopropyl oder 4,7,7-Trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on-1-yl steht,

$(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-10} -Cycloalkyl für CH_2 -Cyclopentyl, $(CH_2)_2$ -Cyclopentyl oder 7,7-Dimethyl-1-methyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on steht,

Aryl für Phenyl, Benzyl oder Naphthyl unsubstituiert, einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden mit Phenyl, NO_2 , C_{1-6} -Alkyl, dessen C-Atomkette ggf. durch ein oder mehrere der Heteroatome N, O oder S, vorzugsweise durch O, unterbrochen ist, O-Alkyl, CO_2 -Alkyl, $C(=O)C_{1-6}$ -Alkyl, $CH_2OC(=O)C_6H_5$, F, Cl, Br, $N(CH_3)_2$, OCF_3 , CF_3 , SCH_2F , SCF_3 oder $(C=O)CH_3$ steht,

$(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl für 3,4-Dimethoxyphenyl- CH_2 , 4-Chlorphenoxy- CH_2 , Phenyl- $CH=CH$, Benzyl- OCH_2 , Phenyl- $(CH_2)_2$, 2-Bromphenyl- CH_2 , 1-Phenyl-propyl, 2-Chlorphenyl- $CH=CH$, 3-Trifluormethyl-phenyl- $CH=CH$, Phenoxy- CH_2 , Phenoxy- $(CH_2)_3$ oder Phenoxy- $CH(CH_3)$ steht,

Heterocyclyl für Pyridinyl, Isoxazol, Thienyl, Furanyl, Triazol, Benzooxadiazol, Thiadiazol, Pyrazol oder Isochinolin, unsubstituiert, einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden mit Cl, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl, welches wiederum unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden mit Cl oder C_{1-6} -Alkyl substituiert ist, CF_3 , $C(=O)CF_3$ oder SCH_3 steht,

die Reste von Carbonsäureestern mit 3-10 C-Atomen für

$CH_3OC(=O)CH_2$

$CH_3OC(=O)(CH_2)_3$

$CH_3CH_2OC(=O)CH_2$

$CH_3CH_2OC(=O)(CH_2)_2$

$CH_3C(=O)OCH_2$

$CH_3C(=O)OC(CH_3)_2$ oder

$CH_3C(=O)OCH(C_6H_5)$ stehen und

R^5 und R^6 unabhängig voneinander H oder Aryl bedeuten, wobei

Aryl für Benzyl oder Phenyl, jeweils einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert mit F, Cl, O-Alkyl, CN, CF_3 oder OCF_3 , steht.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R_1 Phenyl, Bisphenyl-4-yl, 3-Methoxyphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Fluorphenyl, Pyridin-3-yl, Pyridin-4-yl oder Thiophen-2-yl bedeutet,

R_2 H, SO_2R^3 oder COR^4 bedeutet, wobei

R^3 und R^4 unabhängig voneinander $CH_3CH_2OCO(CH_2)_2$ -, 2,4-Dimethoxy-phenyl, 2-Chlor-pyridin-3-yl, 2-Chlor-pyridin-4-yl, 7,7-Dimethyl-1-methyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on, 3-Dimethyl-amino-phenyl, 3,4-Dimethoxy-phenyl, 2,5-Dimethoxy-phenyl, 4-Chlor-phenyl, $-CH(Benzyl)NSO_2C_6H_4CH_3$, 4,5-Dichlor-thiophen-2-yl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Chlor-phenoxy-methyl, $C_6H_5CH=CH-$, 5-Methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 4-Brom-phenyl, 4-Ethoxy-phenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl, 1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-Methoxy-phenyl, 2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl, 4-Trifluormethylsulfanyl-phenyl, 2,2,2-Trifluor-1-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-ethanon oder NR^5R^6 bedeuten, wobei

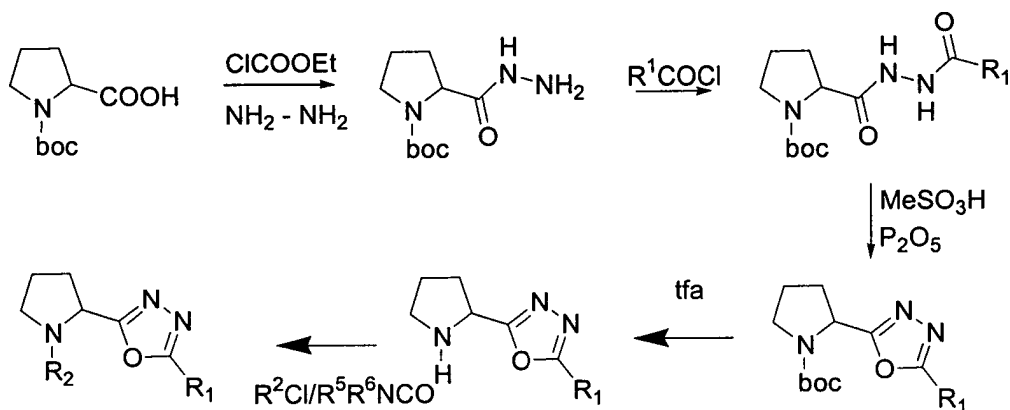
R^5 und R^6 unabhängig voneinander H oder 3-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2,5-Dimetho-

xy-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,5-Difluorphenyl, 4-Fluorbenzyl, 4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl, 4-Trifluormethoxy-phenyl oder 3-Cyanophenyl bedeuten.

4. Ein substituiertes 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivat aus der Gruppe umfassend:

4-Oxo-4-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-buttersäureethylester
 (2,4-Dimethoxy-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2-Chlor-pyridin-3-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 7,7-Dimethyl-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonylmethyl]-bicyclo[2.2.1]heptan-2-on
 (3-Dimethylamino-phenyl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
 [2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-chlor-phenyl)-methanon
 N-{1-Benzyl-2-oxo-2-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethyl}-4-methyl-benzylsulfonamid
 4-[5-[1-(4,5-Dichlor-thiophene-2-sulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin
 3-[5-[1-(2,5-Dimethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin
 2-(2-Fluor-phenyl)-5-[1-(2,4,6-trimethyl-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol
 2-(4-Chlor-phenoxy)-1-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-ethanon
 3-Phenyl-1-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-propenon
 (5-Methyl-2-phenyl-2H-[1,2,3]triazol-4-yl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 3-[5-[1-(2,4-Difluor-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin
 (4-Brom-phenyl)-[2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2-Chlor-pyridin-4-yl)-[2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2,6-Difluor-phenyl)-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (4-Ethoxy-phenyl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 3-[5-[1-(4-Trifluormethoxy-benzylsulfonyl)-pyrrolidin-2-yl]-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyridin
 (2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-[2-[5-(4-chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-[2-(5-thiophen-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl)-[2-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2,3-Difluor-phenyl)-[2-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 (2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-[2-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanon
 [2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethylsulfanyl-phenyl)-methanon
 2,2,2-Trifluor-1-[7-[2-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-sulfonyl]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl]-ethanon.

5. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass nach folgendem Syntheschema



gearbeitet wird.

6. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Bekämpfung von Schmerzen.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Depressionen.

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Harninkontinenz.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Diarrhöe.
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Pruritus.
12. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Alkoholabhängigkeit.
13. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Drogenabhängigkeit.
14. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Medikamentenabhängigkeit.
15. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Anxiolyse.
16. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Vigilanzsteigerung.
17. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Libidosteigerung.
18. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen.
19. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
20. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Depressionen und/oder Harninkontinenz und/oder Diarrhöe und/oder Pruritus und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Übelkeit und Erbrechen und/oder zur Anxiolyse und/oder Vigilanzsteigerung und/oder Libidosteigerung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen