

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10831 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 207/02,
A61K 31/4015, A61P 25/04, 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/07101

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juli 2000 (25.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 36 521.0 6. August 1999 (06.08.1999) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PRZEWOSNY,
Michael [DE/DE]; Suermondtplatz 3, D-52062 Aachen
(DE). STACHEL, Hans-Dietrich [DE/DE]; Am-
merseestrasse 149, D-82061 Neuried (DE). POSCHEN-
RIEDER, Hermann [DE/DE]; Hartnagelstrasse 20,
D-82166 Gräfelfing (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES,
FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT,
UA, UG, US, UZ, VN, ZA.

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

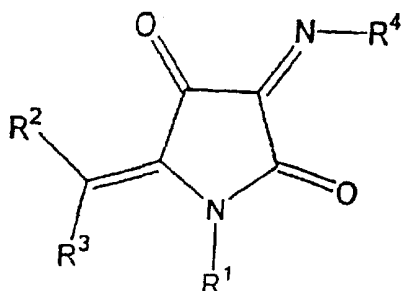
Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

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

(54) Title: SUBSTITUTED PYRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-OXIME DERIVATIVES USEFUL AS NMDA-RECEPTOR ANTAG-
ONISTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-OXIM-DERIVATE WIRKSAM ALS NMDA-REZEPTOR
ANTAGONISTEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted
pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxime derivatives of formula
(I), a method for the preparation thereof and the use
thereof for the production of drugs for the treatment
of pain.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft
substituierte Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate
der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu deren
Herstellung, sowie die Verwendung dieser
Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln für
die Behandlung von Schmerzen.

WO 01/10831 A1

SUBSTITUIERTE PYRROLIDIN-2,3,4-TRION-3-OXIM-DERIVATE WIRKSAM ALS NMDA-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

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 nichtchronischer 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 inzidentiellen 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.

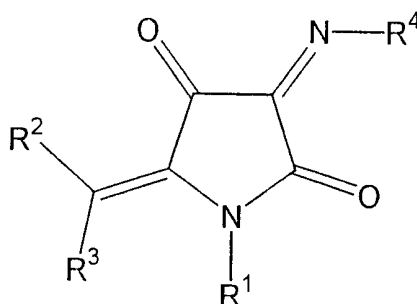
Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden, mit der sich die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den Calciumhaushalt im Zellinneren nachweisen läßt.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von neuen Verbindungen, die sich zur Schmerztherapie oder zur Anxiolyse eignen. Darüber hinaus sollten diese Verbindungen möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Weitere Aufgaben bestanden darin, neue Wirkstoffe zur Behandlung von inflammatorischen und/oder 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 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/oder 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 oder perinataler Asphyxie eignen und die außerdem eine ausgeprägte analgetische oder anxiolytische Wirkung aufweisen.

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



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-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe, vorzugsweise für einen über eine C_{1-3} -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-, vorzugsweise für einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-6} -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 R⁵ für H, 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 steht,

die Reste R⁶, R⁷, gleich oder verschieden, für H, OR⁸, COR⁵, COOR⁵, 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 R⁸ für 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 steht,

in Form ihrer Racemate, Enantiomere, Diastereomere oder einer entsprechenden Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes.

Unter Alkyl-Resten werden auch verzweigte, unverzweigte oder cyclische unsubstituierte oder mindestens einfach, vorzugsweise mit F, Cl, Br, CN, NO₂, CHO, SO₂C₁₋₆-Alkyl, SO₂CF₃, OR⁵, NR⁶R⁷, COR⁵, COOR⁵, COCOR⁵, CONR⁶R⁷ oder CSNR⁶R⁷ substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden, wobei die Reste R⁵ bis R⁷ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben. Enthalten diese Alkyl-Reste

mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein.

Vorzugsweise sind die Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl, n-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Unter einem Aryl-Rest werden auch unsubstituierte oder mindestens einfach mit OH, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, CHO, SO₂C₁₋₆-Alkyl, SO₂CF₃, OR⁵, NR⁶R⁷, COR⁵, COOR⁵, COCOR⁵, CONR⁶R⁷, CSNR⁶N⁷, einem C₁₋₆-Alkyl-Rest, einem C₁₋₆-Alkoxy-Rest, einem C₂₋₆-Alkylen-Rest, einem Heterocyclyl-Rest und/oder einem Phenyl-Rest substituierte Phenyl-Reste verstanden, wobei die Reste R⁵ bis R⁷ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben. Der Ausdruck kann auch einen ggf. substituierten Naphthyl-Rest bedeuten. Die Phenyl-Reste 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 und/oder 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-(Methoxyphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

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

5-Benzyliden-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

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

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

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

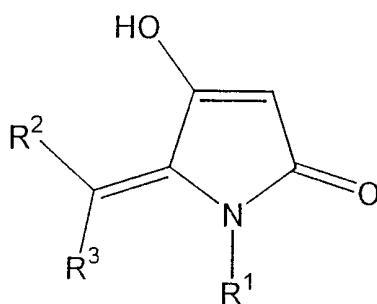
5-(2,4-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

5-(2,6-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

und

5-(3-Chlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden 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

worin die Reste R¹ bis R³ die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in eisgekühlter Lösung, vorzugsweise in eisgekühlter Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und diese vorzugsweise durch Umkristallisation, bevorzugt aus Ethanol reinigt und isoliert.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen, der Tetramsäuren der allgemeinen Formel II, kann nach H. Poschenrieder et al. (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, Vol. 331, Seiten 389-394) und Stachel et al. (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, Seiten 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, Seiten 1692-1696) sowie den darin zitierten Literaturstellen durchgeführt werden. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste 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 und/oder Erdalkalihydroxiden und/oder metallorganischen Basen mit C_{1-10} -Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit C_{1-6} -Alkylhalogeniden, mit Arylhalogeniden, Heteroarylhalogeniden oder mit Aryl- C_{1-6} -Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit Aryl- C_{1-3} -Alkylhalogeniden zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt, worin der Rest R^4 für OR^8 steht und die Reste R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OR^8 steht und die Reste 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 der allgemeinen Formel $R^5-(C=O)-Cl$ und/oder Säurebromiden der allgemeinen Formel $R^5-(C=O)-Br$

oder Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel $\text{Cl}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ bzw. Fluorameisensäureestern der allgemeinen Formel $\text{F}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ oder mit offenkettigen Carbonaten der allgemeinen Formel $\text{R}^5-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{R}^5$ bzw. mit entsprechend substituierten cyclischen Carbonaten, vorzugsweise mit entsprechend substituierten cyclischen Carbonaten, die 5 oder 6 Atome im Ring aufweisen, worin jeweils der Rest R^5 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für COR^5 und COOR^5 steht und die Reste R^1 bis R^3 sowie der Rest 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, worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, können auch mit aliphatischen, aromatischen bzw. heteroaromatischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten bei niedrigen Temperaturen in aprotischen, polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für CONR^6R^7 oder CSNR^6R^7 steht, der Rest R^6 oder R^7 H bedeutet und die Reste R^1 bis R^3 sowie R^6 oder R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt werden, und nach den üblichen Verfahren gereinigt und isoliert werden.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen der Rest R^4 für einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, einen Aryl-Rest, einen Heteroaryl-Rest oder für einen über eine C_{1-6} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht, kann nach der in Maruoka und Yamamoto, *Angew. Chem.*, Vol. 97, pp. 670 -683, 1985, Maruoka et al. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 105, p. 2831, 1985 bzw. Maruoka et al. *Org. Synth.*, Vol. 66, p. 185 angegebenen Methode durchgeführt werden. Die entsprechenden Offenbarungen werden hiermit als Referenz eingeführt.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für H, SR^8 oder $COCOR^5$ steht und die Reste R^5 und R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, kann nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für $CONR^6R^7$ oder $CSNR^6R^7$ steht und die Reste R^6 und R^7 entweder jeweils H bedeuten oder jeweils die Bedeutung der allgemeinen Formel I haben, jedoch ungleich H sind, kann ebenfalls nach den verschiedenen dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Untersuchungen mittels 1H -NMR-Spektroskopie zeigen, daß die nach den vorstehend genannten Verfahren erhaltenen Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate der allgemeinen Formel I als Gemisch von syn- und anti-Isomeren vorliegen können, die nicht weiter getrennt werden konnten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Säuren, in an sich bekannter Weise in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton, 2-Butanon oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Lösungsmittel durchgeführt. Zur Herstellung der entsprechenden 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 und/oder eine entsprechende Base und/oder ein entsprechendes physiologisch verträgliches Salz sowie gegebenenfalls weitere Wirk- und/oder Hilfsstoffe enthalten. Das Arzneimittel kann auch ein Gemisch aus wenigstens zwei Enantiomeren und/oder die entsprechenden Basen und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, wobei die Enantiomeren nicht in äquimolaren Mengen vorliegen.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder 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 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 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder 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 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 zusätzlich üblicherweise Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt von der Art der Applikation, wie z.B. oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, ab und ist dem Fachmann bekannt. Für die orale Applikation eignen sich beispielsweise Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen sowie multipartikuläre Zubereitungen, beispielsweise Pellets oder Granulaten, die ggf. auch in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt sein können, für die parenterale, topische und inhalative Applikation eignen sich z.B. 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 auch 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 Körpergewicht des Patienten wenigstens eines Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I appliziert.

Pharmakologische Untersuchungen

a) Untersuchungen zur Rezeptorbindung:

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivate 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 Ratten, Stamm Wistar, Charles River, WIGA GmbH, Sulzbach, Deutschland) nach Baron B.M. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 279, pp. 62-68 (1996) durchgeführt.

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen 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, Deutschland, 10 Kolbenhübe bei 500 Umdrehungen pro Minute (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 ursprüngliche Frischeinwaage Rattenhirn-Cortex und Hippocampus) 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 Membransediment 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 und für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugenröhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Anschließend wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (Gewicht/Volumen) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischeinwaage) 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 Durchführung der Untersuchung 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 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 Rezeptorbindungstest 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 (Baron B.M. et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 279 , pp. 62-68 (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 (Typ Whatman GF/B, Fa. Adi Hassel, München, Deutschland) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator (Ready Protein, Fa. Beckamnn Coulter GmbH, Krefeld, Deutschland) im β -Counter (Packard TRI-CARB Liquid Szintillation Analyzer 2000CA, Fa. Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC_{50} (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und nach Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, pp. 3099-3108)) als K_i -Wert angegeben.

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

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde an Oozyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach Injektion von RNA aus Mäusehirnen in Oozyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

Xenopus Oozyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., J. Morphol., Vol. 136, pp. 153-180 (1972)) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe adulter Mäuse mikroinjiziert (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 CaCl₂, 0.8 mmol/l MgSO₄, 2.4 mmol/l NaHCO₃, 5 mmol/l HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/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. et al, (1996) Neurosci. Lett. 205, pp. 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 Mg²⁺-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 B-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. 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 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.

c) Formalin-Test an der Maus

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden im Formalin-Test an männlichen Albino-Mäusen (NMRI, 25 - 35 g, Iffa Credo, Belgien) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson et al, Pain, Vol. 4, pp. 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 et al, Pain, Vol. 52, pp. 259 - 285 (1993)).

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

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %ige wäßrige Lösung) 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 Verbindungen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Entsprechend den Versuchen, bei denen die Tiere die erfindungsgemäßen Verbindungen vor der Applikation von Formalin injiziert bekommen hatten, wurde den Kontrolltieren Vehikel, d.h. Lösungsmittel (z.B. 0,9%ige NaCl-Lösung), vor der Formalin-applikation gespritzt. Das Verhalten der Ratten nach Substanzgabe (10 Mäuse pro Substanzdosierung) wurde mit einer Kontrollgruppe (10 Mäuse) verglichen.

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. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min).

d) Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde auch im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot et al, (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 125, pp. 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25 bis 30 g (Iffa, Credo, Belgien) verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der jeweiligen Verbindung 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhing-reaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten haben. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg Körpergewicht Maus getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} * 100$$

Für einige der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressions-analyse (Auswerteprogramm

Martens EDV Service, Eckental) die ED₅₀-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

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

Beispiele:

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die bestimmten Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Beispiel 1:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 4-Hydroxy-5-(methoxyphenyl-methylen)-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(Methoxyphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 60 % mit einem Schmelzpunkt von 174 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(Bromphenyl-methylen)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(Bromphenylmethyl)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 65 % mit einem Schmelzpunkt von 158 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-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).

Beispiel 3:

5-Benzyliden-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-Benzyliden-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem.

1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-Benzyliden-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 65 % mit einem Schmelzpunkt von 205 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-DMSO, δ in ppm): 14,66 (s, 1 H); 11,25 (s, 0,66 H); 11,18 (s, 0,33 H); 7,64-7,31 (m, 5 H); 6,42 (s, 0,33 H); 6,36 (s, 0,66 H).

Beispiel 4:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(2-Chlorbenzyliden)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(2-Chlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 60 % mit einem Schmelzpunkt von 176 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-DMSO, δ in ppm): 11,40 (s, 0,66 H); 11,34 (s, 0,33 H); 7,46-7,21 (m, 4 H); 6,52 (s, 0,33 H); 6,47 (s, 0,66 H).

Beispiel 5:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(4-Chlorbenzyliden)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(4-Chlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 50 % mit einem Schmelzpunkt von 190 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-DMSO, δ in ppm): 11,35 (s, 0,66 H); 11,28 (s, 0,33 H);
7,67-7,64 (m, 2 H); 7,45-7,35 (m, 2 H); 6,40 (s, 0,33 H); 6,35 (s, 0,66 H).

Beispiel 6:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(2,3-Dichlorbenzyliden)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(2,4-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 55 % mit einem Schmelzpunkt von 180 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-DMSO, δ in ppm): 11,43 (s, 0,66 H); 11,37 (s, 0,33 H); 7,63-7,37 (m, 3 H); 6,50 (s, 0,33 H); 6,45 (s, 0,66 H).

Beispiel 7:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(2,4-Dichlorbenzyliden)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(2,4-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 55 % mit einem Schmelzpunkt von 180 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-DMSO, δ in ppm): 11,38 (s, 0,66 H); 11,32 (s, 0,33 H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,45-7,43 (m, 1 H); 6,42 (s, 0,33 H); 6,36 (s, 0,66 H).

Beispiel 8:

5-(2,6-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(2,6-Dichlorbenzyliden)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(2,6-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 65 % mit einem Schmelzpunkt von 232 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d6-DMSO, δ in ppm): 11,12 (s, 0,66 H); 11,08 (s, 0,33 H); 7,50-7,48 (m, 2 H); 7,39-7,35 (m, 1 H); 6,27 (s, 0,33 H); 6,22 (s, 0,66 H).

Beispiel 9:

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

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 mmol 5-(3-Chlorbenzyliden)-4-hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-on (hergestellt nach H. Poschenrieder et al (Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 389-394) und H.-D. Stachel et al (J. Heterocycl. Chem. 1980, Vol. 17, pp. 1195-1199 und Liebigs Ann. Chem. 1985, pp. 1692-1696)) 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-(3-Chlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim betrug 50 % mit einem Schmelzpunkt von 185 °C.

Die Untersuchung dieser Verbindungen mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab die folgenden Signale:

(d₆-DMSO, δ in ppm): 14,69 (s, 0,66 H); 14,53 (s, 0,33 H); 11,47 (s, 0,66 H), 11,40 (s, 0,33 H); 7,72-7,20 (m, 4 H); 6,38 (s, 0,33 H); 6,33 (s, 0,66 H).

Pharmakologische Untersuchungen

a) Untersuchungen zur Rezeptorbindung

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Beispiel 1 und 2 zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurden wie obenstehend beschrieben durchgeführt.

Die Affinität Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC_{50} (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in der nachstehenden Tabelle 1, nach Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. Cheng, W.H. Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., Vol. 22, pp. 3099-3108)) als K_i -Wert angegeben.

Tabelle 1

Beispiel	Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals Ki ($\mu\text{mol/l}$)
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 Verbindung gemäß Beispiel 1 wurde wie obenstehend beschrieben durchgeführt.

Das Ergebnis zur Untersuchung der Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 1 auf durch NMDA/Glycin ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oocyten ist in der nachstehenden Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2:

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

Aus den Untersuchungen ergibt sich die antagonistische Wirkung der Verbindung gemäß Beispiel 1.

c) Formalin-Test an der Maus

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde wie obenstehend beschrieben durchgeführt.

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
3	47,6

d) Writhing-Test an der Maus

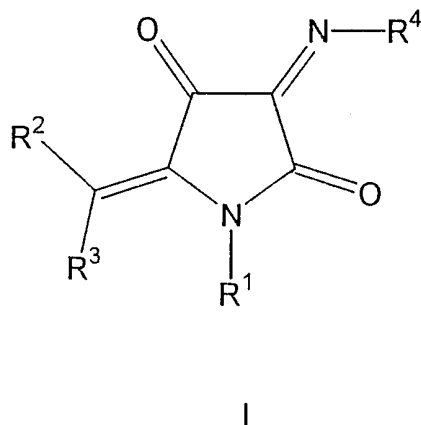
Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus wie obenstehend beschrieben durchgeführt. Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4:

Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
3	25
4	55
5	50
6	52
7	46
8	51
9	81

Patentansprüche:

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 oder einer entsprechenden Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes.

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, 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 sowie ggf. R^2 oder R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
5. 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 über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und die

- übrigen Reste R^4 bis R^8 sowie ggf. R^2 oder R^3 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 5, 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 5, 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 5, 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 9, 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 der Rest R^8 sowie ggf. R^6 oder R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat.
13. 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 über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest steht und der Rest R^8 sowie ggf. R^6 oder R^7 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 13, 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-(Bromphenylmethylen)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

5-Benzyliden-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

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

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

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

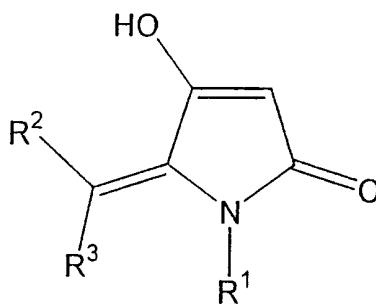
5-(2,4-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim,

5-(2,6-Dichlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim

und

5-(3-Chlorbenzyliden)-pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim.

17. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Tetramsäuren der allgemeinen Formel II



II

worin die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in eisgekühlter Lösung mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umsetzt, und diese reinigt und isoliert.

18. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in absoluten Lösungsmitteln bei niedrigen Temperaturen in Gegenwart von starken Basen mit C_{1-10} -Alkylhalogeniden, Arylhalogeniden, Heteroarylhalogeniden oder mit Aryl- C_{1-6} -Alkylhalogeniden zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt, worin der Rest R^4 für OR^8 steht und die Reste 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 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OR^8 steht und die Reste R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in einem absoluten Lösungsmittel mit Säurechloriden der allgemeinen Formel $R^5-(C=O)-Cl$ und/oder Säurebromiden der allgemeinen Formel $R^5-(C=O)-Br$ oder Chlorameisensäureestern der allgemeinen Formel $Cl-(C=O)-O-R^5$ oder Fluorameisensäureestern der allgemeinen Formel $F-(C=O)-O-R^5$ oder mit offenkettigen Carbonaten der allgemeinen Formel $R^5-O-(C=O)-O-R^5$ oder mit entsprechend substituierten

- cyclischen Carbonaten, worin jeweils der Rest R^5 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für COR^5 oder $COOR^5$ steht und die Reste 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 gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, mit aliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten bei niedrigen Temperaturen in aprotischen, polaren Lösungsmitteln zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 für $CONR^6R^7$ oder $CSNR^6R^7$ steht, der Rest R^6 oder R^7 H bedeutet und die Reste R^1 bis R^3 sowie R^6 oder R^7 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, umgesetzt, und nach den üblichen Verfahren reinigt und isoliert.
21. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man die Tetransäuren der allgemeinen Formel II in einer eisgekühlten Lösung von Eisessig mit einer wäßrigen Lösung von Natriumnitrit umsetzt.
22. Verfahren nach Anspruch 17 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, durch Umkristallisation, vorzugsweise durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt und isoliert werden.

23. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, unter Schutzgasatmosphäre umsetzt.
24. Verfahren nach Anspruch 18 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern umsetzt.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 18, 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben in Gegenwart von Alkalihydroxiden und/oder Erdalkalihydroxiden und/oder metallorganischen Basen umsetzt.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 oder 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit C_{1-6} -Alkylhalogeniden umsetzt.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 oder 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I worin der Rest R^4 für OH steht und die Reste R^1 bis R^3 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben mit Aryl- C_{1-3} -Alkylhalogeniden umsetzt.

28. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OR^8 steht und die Reste R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, unter Schutzgasatmosphäre umsetzt.
29. Verfahren nach Anspruch 19 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest R^4 für OR^8 steht und die Reste R^1 bis R^3 sowie R^8 die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in offenkettigen und/oder cyclischen Ethern umsetzt.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 19, 28 oder 29, dadurch gekennzeichnet, daß die eingesetzten cyclischen Carbonate 5 oder 6 Atome im Ring enthalten.
31. Arzneimittel enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eine entsprechenden Base und/oder ein entsprechendes physiologisch verträgliches Salz und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.
32. Arzneimittel nach Anspruch 31 zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen oder Epilepsie.
33. Arzneimittel nach Anspruch 31 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 oder zur Anxiolyse.

34. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
35. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.
36. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
37. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

38. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
39. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
40. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.
41. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
42. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

43. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
44. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
45. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
46. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.
47. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schizophrenie.

48. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Alzheimer.
49. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Huntington.
50. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Morbus Parkinson.
51. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Ischämien.
52. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebralen Infarkten.

53. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel.
54. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe bei Schlaganfällen.
55. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirnödemen.
56. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypoxie.
57. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch

verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Anoxie.

58. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von AIDS-Demens.
59. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Encephalomyelitis.
60. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung bei Tourette-Syndrom.
61. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von perinataler Asphyxie.
62. Verwendung wenigstens eines substituierten Pyrrolidin-2,3,4-trion-3-oxim-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einer

entsprechenden Base und/oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur anxiolytischen Behandlung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/07101

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/02 A61K31/4015 A61P25/04 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	POSCHENRIEDER, H.: "5-Aryliden-pyrrolidine-2,3,4-trione 3 Oximes as NMDA Receptor Antagonist" ARCH. PHARM., vol. 332, no. 9, 1999, pages 309-316, XP002146311 Weinheim, Ger. examples 7,10,13 page 313, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 1 --- -/--	1,17,31, 34



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2000

Date of mailing of the international search report

10/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/07101

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; POSCHENRIEDER, HERMANN ET AL: "5-Arylidene-3-aryl-pyrrolidine-2,4-diones with affinity to the N-methyl-D-aspartate (glycine site) receptor. Part 1" retrieved from STN Database accession no. 130:139224 XP002146885 Chemical Abstract Numbers: 220069-89-6; 220070-08-6; 220069-81-8; 220069-85-2; 220070-02-0; 220070-03-1 abstract & ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1998), 331(12), 389-394 ,	1
A	EP 0 894 497 A (GRUENENTHAL GMBH) 3 February 1999 (1999-02-03) claims 1,6	1
A	WO 96 08485 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE); PFIZER (US); MOWBRAY CHARLES ER) 21 March 1996 (1996-03-21) example 2	1
A	ROWLEY M ET AL: "ROUTES TO 4-SUBSTITUTED ANALOGUES OF THE GLYCINE/NMDA ANTAGONIST HA-966. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (3R,4R) 3-AMINO-1-HYDROXY-4- METHYL-2-PYRROLIDINONE" TETRAHEDRON,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 48, no. 17, 1992, pages 3557-3570, XP000604668 ISSN: 0040-4020 page 3557, paragraph 1	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/07101

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0894497 A	03-02-1999	DE 19732928 A	04-02-1999
		AU 7868098 A	11-02-1999
		CN 1207291 A	10-02-1999
		HU 9801711 A	29-03-1999
		JP 11092370 A	06-04-1999
		PL 327767 A	01-02-1999
		US 6022875 A	08-02-2000
		ZA 9806829 A	02-02-1999
WO 9608485 A	21-03-1996	CA 2199845 A	21-03-1996
		EP 0781279 A	02-07-1997
		FI 971026 A	12-03-1997
		JP 2898097 B	31-05-1999
		JP 9511523 T	18-11-1997
		US 5783572 A	21-07-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D207/02 A61K31/4015 A61P25/04 A61P29/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	POSCHENRIEDER, H.: "5-Aryliden-pyrrolidine-2,3,4-trione 3 Oximes as NMDA Receptor Antagonist" ARCH. PHARM., Bd. 332, Nr. 9, 1999, Seiten 309-316, XP002146311 Weinheim, Ger. Beispiele 7,10,13 Seite 313, Spalte 1, Absatz 3 -Spalte 2, Absatz 1 — -/-	1,17,31, 34



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. September 2000

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

10/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; POSCHENRIEDER, HERMANN ET AL: "5-Arylidene-3-aryl-pyrrolidine-2,4-diones with affinity to the N-methyl-D-aspartate (glycine site) receptor. Part 1" retrieved from STN Database accession no. 130:139224 XP002146885 Chemical Abstract Numbers: 220069-89-6; 220070-08-6; 220069-81-8; 220069-85-2; 220070-02-0; 220070-03-1 Zusammenfassung & ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1998), 331(12), 389-394 ,	1
A	EP 0 894 497 A (GRUENENTHAL GMBH) 3. Februar 1999 (1999-02-03) Ansprüche 1,6	1
A	WO 96 08485 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE); PFIZER (US); MOWBRAY CHARLES ER) 21. März 1996 (1996-03-21) Beispiel 2	1
A	ROWLEY M ET AL: "ROUTES TO 4-SUBSTITUTED ANALOGUES OF THE GLYCINE/NMDA ANTAGONIST HA-966. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (3R,4R) 3-AMINO-1-HYDROXY-4- METHYL-2-PYRROLIDINONE" TETRAHEDRON,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 48, Nr. 17, 1992, Seiten 3557-3570, XP000604668 ISSN: 0040-4020 Seite 3557, Absatz 1	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/07101

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0894497 A	03-02-1999	DE 19732928 A	04-02-1999
		AU 7868098 A	11-02-1999
		CN 1207291 A	10-02-1999
		HU 9801711 A	29-03-1999
		JP 11092370 A	06-04-1999
		PL 327767 A	01-02-1999
		US 6022875 A	08-02-2000
		ZA 9806829 A	02-02-1999
WO 9608485 A	21-03-1996	CA 2199845 A	21-03-1996
		EP 0781279 A	02-07-1997
		FI 971026 A	12-03-1997
		JP 2898097 B	31-05-1999
		JP 9511523 T	18-11-1997
		US 5783572 A	21-07-1998