(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
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/024725 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 413/04, 413/14, A61K 31/4245, 31/4439, 31/4725, A61P 25/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/009390

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. August 2003 (25.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 40 818.1 30. August 2002 (30.08.2002) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **HENNIES, Hagen-Heinrich** [DE/DE]; Eicherscheid 56, 52152 Simmerath (DE). **SUNDERMANN, Corinna** [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). **BUSCHMANN, Helmut** [DE/ES]; Carrer Est, 24, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES). **SUNDERMANN, Bernd** [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, 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.

WO 2004/024725 A1

(54) **Title:** 2-PYRROLIDIN-2-YL-[1,3,4]-OXADIAZOLE DERIVATIVES AND THE USE OF THE SAME AS ANTIDEPRESSANTS

(54) **Bezeichnung:** 2-PYRROLIDIN-2-YL-[1,3,4]-OXADIAZOL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIDEPRESSIVA

(57) **Abstract:** The invention relates to substituted 2-pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazole derivatives, to a method for the production thereof, to medicaments containing said compounds, to the use of said substances for producing pharmaceuticals, preferably for treating depression, and to a method for treating depression.

(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.

2-PYRROLIDIN-2-YL-`1,3,4!-OXADIAZOL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIDEPRESSIVA

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.

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.

Grundlage der antidepressiven Wirkung ist die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin.

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.

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 Polystyren-gestützten Dehydrierungsagenten durchgeführt wird. Bei diesen Synthesen handelt es sich um Festphasensynthesen.

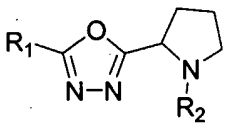
Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Pyrrolidin- oder Piperidinderivaten zur Behandlung und Prävention von neuronalen Erkrankungen wurde in WO 01/04116 beschrieben.

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.

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.

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.

Gegenstand der Erfindung sind daher 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; 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

R^5 und R^6 unabhängig voneinander H oder Aryl bedeuten.

Vorzugsweise bedeuten in Verbindungen nach Formel I

R_1 Aryl oder Heteroaryl, 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, $SCHF_2$, 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, Benzo-oxadiazol, 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.

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 $CH_3CH_2OCO(CH_2)_2$- , 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-Trifluormethoxy-phenyl, 2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl, 1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-Methoxy-phenyl, 2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl, 4-Trifuormethylsulfanyl-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-Trifuormethoxy-phenyl oder 3-Cyanophenyl bedeuten.

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

1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-cyclopentyl-propan-1-on

1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pentan-1-on

Die Begriffe "Alkyl", "C_{1-10}-Alkyl", und "C_{1-6}-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 C_{1-10}-Alkyl) 1 bis 10 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10) bzw. (wie im Fall von C_{1-6}-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6), d.h. C_{1-10}-, C_{1-6}-Alkanyle, C_{2-10}-, C_{2-6}-Alkenyle und C_{2-10}-, C_{2-6}-Alkinyle. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinyle" 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 ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), Propinyl ($-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), 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.

"C_{3-10}-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.

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.

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.

Die Ausdrücke "(C_{1-6}-Alkyl)-C_{3-10}-Cycloalkyl" und "(C_{1-6}-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, dass der Cycloalkyl-, bzw. Aryl-Rest über eine C_{1-6}-Alkyl-Gruppe an die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist.

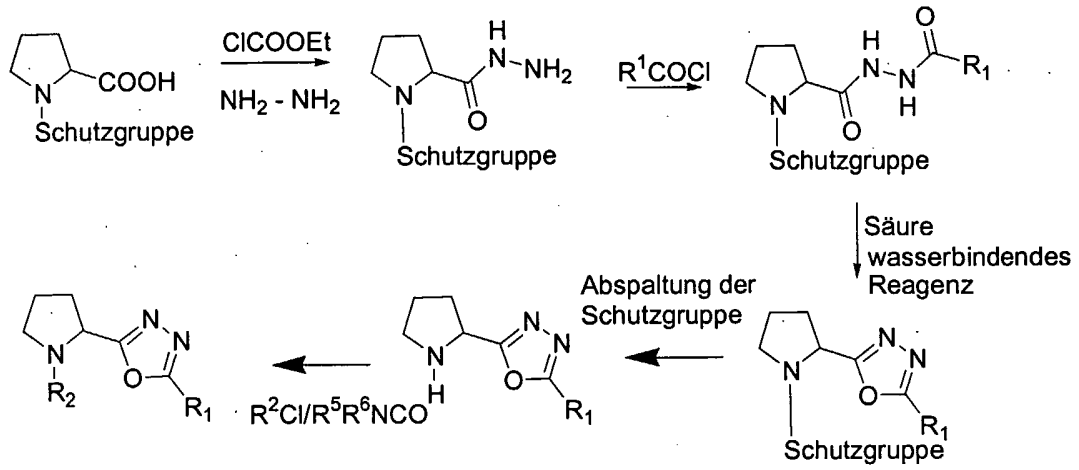
Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die einfache oder mehrfache Substitution von einem oder mehreren Wasserstoffatomen durch beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, NH_2, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, $N(Alkyl)_2$, $N(Alkyl\text{-}Aryl)_2$, N-Alkyl-N-Aryl, NO_2, 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)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, $C(=O)N(Alkyl)_2$, $C(=O)N(Alkyl\text{-}Aryl)_2$, 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.

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, $N(Alkyl)_2$, $N(Alkyl\text{-}Aryl)_2$, 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)NHAryl, 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.

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

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 Syntheseschema hergestellt:



Zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 2-Pyrrolidin-2-yl-[1,3,4]-oxadiazol – Derivate wird Boc-Prolin mit Ethylchlorformat und Hydrazin in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise THF (Tetrahydrofuran), umgesetzt. Das resultierende Hydrazid wird mit einem Säurechlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise THF, zu einem Diacylhydrazid umgesetzt. Für den Ringschluss wird das Diacylhydrazid mit einer Säure und einem wasserentziehenden

Reagenz, beispielsweise P_2O_5, CH_3SO_3H, Pyridin und/oder $SOCl_2$ versetzt. Nach dem Ringschluss wird die Schutzgruppe abgespalten und das Produkt mit einem Säurechlorid oder einem Isocyanat umgesetzt und man erhält die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

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

Beispiele

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-Benzyloxy-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-Difluormethylsulfanyl-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-Methylsulfanyl-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]-pentafluorphenyl-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	Benzoesäure 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-

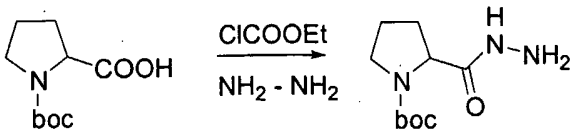
	cyano-phenyl)-amid
242	2-(5-Biphenyl-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (3-cyano-phenyl)-amid
243	2-[5-(3-Methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-carbonsäure (3-cyano-phenyl)-amid
244	2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-carbonsäure (4-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-amid
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
247	1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-cyclopentyl-propan-1-on
248	1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pentan-1-on

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte gemäß oben beschriebenen Verfahren und wird im einzelnen anhand der folgenden beiden Beispiele aufgezeigt:

Beispiel 247:

1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-cyclopentyl-propan-1-on

1. Stufe

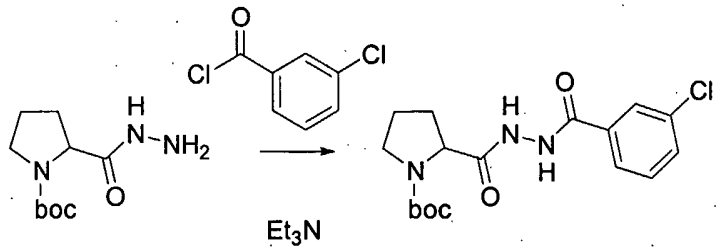


a **b**

Eine Lösung von Ethylchlorformiat (10,33 ml) in 20 ml trockenem THF wurde innerhalb von 5 min zu einer gerührten und auf –15°C gekühlten Lösung von Boc-(L)-Prolin (23,27 g) und 15,07 ml Triethylamin in 250 ml trockenem THF zugetropft. Es

wurde weitere 30 min bei – 15°C gerührt. Die kalte Reaktionsmischung wurde abfiltriert, das Filtrat auf ein Volumen von etwa 125 ml eingeengt und dann innerhalb von 15 min zu einer gerührten und gekühlten (0°C) Lösung von Hydrazinmonohydrat (10,5 ml) in 150 ml trockenem THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 15 min bei 0°C und anschließend weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde von einem milchig-weiße Öl am Boden des Kolbens abdekantiert und zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Ausbeute: 25,63 g.

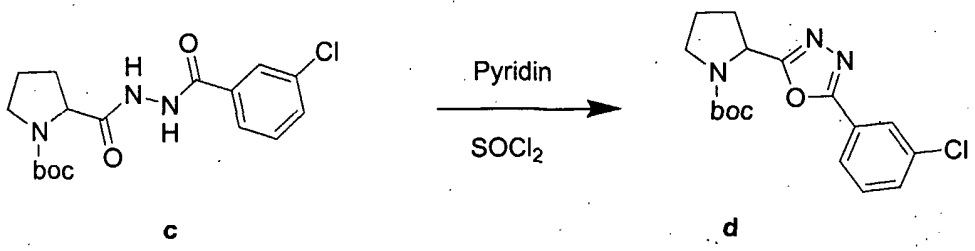
2. Stufe:



b **c**

11,42 ml 3-Chlorbenzoylchlorid in 10 ml trockenem THF wurde innerhalb von 5 min zu einer gerührten und auf – 15°C gekühlten Lösung des Hydrazides **b** (18,6 g) und Triethylamin (13 ml) in 180 ml trockenem THF getropft. Weitere 20 min wurde bei –15°C gerührt, 60 min bei 0°C und dann 2 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert und das Filtrat wurde zur Trockne eingeengt. Das braune, ölige Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie (DCM, 3,75% Methanol). Ausbeute: 18,67 g.

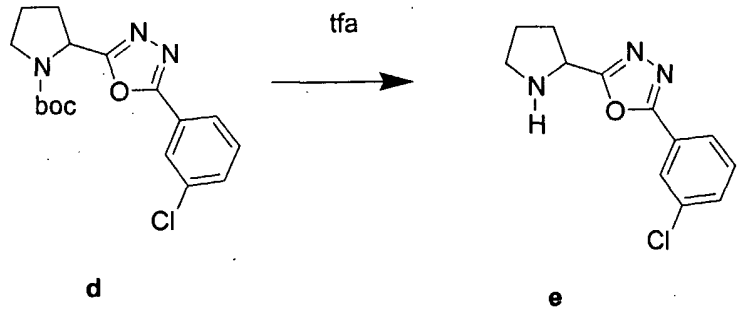
3. Stufe



c d

Der Ringschluss wurde in wasserfreiem Diethylether unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. 6,3 g $SOCl_2$ wurde zu einer auf 0°C gekühlten Lösung des Hydrazids **c** (15 g) und 8,4 g Pyridin in trockenem Diethylether getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0°C gerührt. Das entstehende Salz wurde abfiltriert und das Filtrat bei 0°C eingeengt. Der Rückstand wurde in 500 ml Toluol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erwärmt. Nach 2 h wurde die Lösung zur Trockne eingeengt und über Kieselgelchromatographie (Diethylether) gereinigt. Ausbeute: 13 g.

4. Stufe

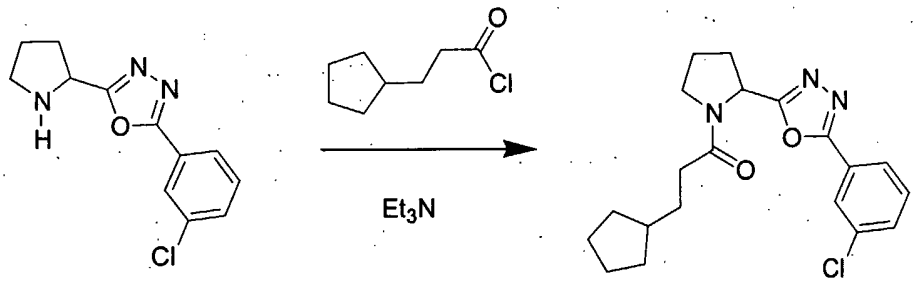


d e

13 g des Oxadiazol-Derivates **d** wurden in 25 ml DCM gelöst. Nach Zugabe von 5 ml Trifluoressigsäure (Tfa) wurde 6 Tage lang unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach einer weiteren Zugabe von 10 ml Trifluoressigsäure wurde weitere 6 h gerührt und das Reaktionsgemisch daraufhin zur Trockne eingeengt. 100 ml einer gesättigten, wässrigen $NaHCO_3$-Lösung und 100 ml DCM wurden zugegeben und die wässrige Phase zwei weitere Male mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockne eingeengt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Ausbeute: 10 g.

5. Stufe



e f

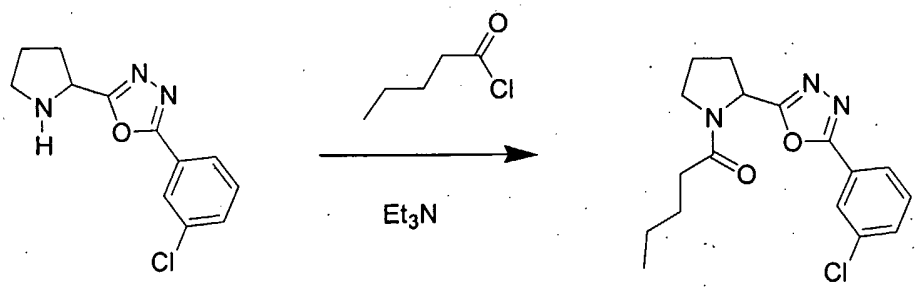
804 mg des Oxadiazol-Derivates **e** wurden in 9 ml DCM gelöst. Bei einer Temperatur von – 20°C wurden 326 mg Triethylamin und 517 mg 3-Cyclopentylpropionylchlorid in 1 ml DCM zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei – 20°C gerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Heptan 1:2, danach basisches Allox, Ethylacetat/Heptan 1:2). Ausbeute: 170 mg.

Beispiel 248:

1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pentan-1-on

Die Stufen 1-4 entsprachen den Stufen 1-4 von Beispiel 247.

5.Stufe:



e g

1,3 g des Oxadiazol-Derivates **e** wurden in 9 ml DCM gelöst. Bei einer Temperatur von – 20°C wurden 1 g Triethylamin und 620 mg 3-Valeroylchlorid in 1 ml DCM zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei – 20°C gerührt und anschließend zur Trockne eingeengt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Heptan 1:2, danach basisches Allox, Ethylacetat/Heptan 1:2). Ausbeute: 181 mg.

Pharmakologische Untersuchungen

Untersuchungen zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (5HT-Uptakehemmung)

Um diese in vitro Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P_2"-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.

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).

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

Tabelle 1

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

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Äthanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = 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. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg 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 Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service, Eckental) die ED_{50}-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

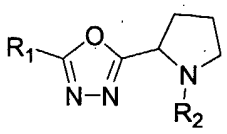
Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine gute analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2

Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
247	33
248	45

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, $SCHF_2$, 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-Trifluormethoxy-phenyl, 2,5-Bis-trifluormethyl-phenyl, 1-Phenyl-5-propyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-Methoxy-phenyl, 2-Methyl-6-trifluormethyl-pyridin-3-yl, 4-Trifuormethylsulfanyl-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-Trifuormethoxy-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

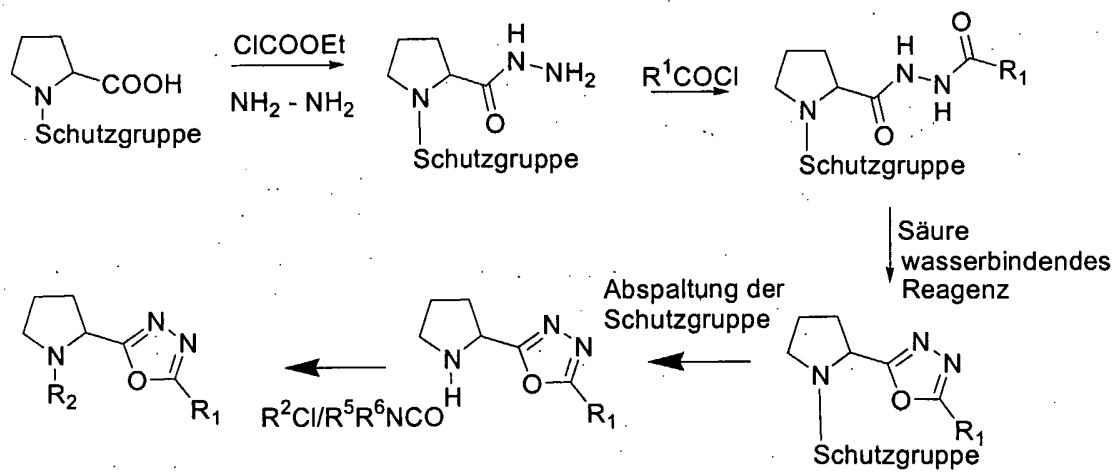
[2-(5-Phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-trifluormethylsulfanyl-phenyl)-methanon

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.

1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-3-cyclopentyl-propan-1-on

1-{2-[5-(3-Chlor-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl}-pentan-1-on

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 Syntheseschema



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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09390

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/04 C07D413/14 A61K31/4245 A61K31/4439 A61K31/4725 A61P25/24

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02 02554 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10 January 2002 (2002-01-10) the whole document, **in particular example** 137 ---	1,6
A	WO 01 04116 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 18 January 2001 (2001-01-18) cited in the application the whole document, **in particular examples** 60 **and** 66 ---	1,6
A	US 4 784 998 A (YEVICH J P) 15 November 1988 (1988-11-15) the whole document ---	1,6
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
27 November 2003	22/12/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Allard, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 912 747 A (HUGUET G J ET AL) 14 October 1975 (1975-10-14) the whole document -----	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/09390

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202554 A	10-01-2002	AU 8187701 A	14-01-2002
		BR 0112093 A	13-05-2003
		CA 2413243 A1	10-01-2002
		CN 1440405 T	03-09-2003
		WO 0202554 A1	10-01-2002
		EP 1299383 A1	09-04-2003
		HU 0301167 A2	28-08-2003
		NO 20026263 A	27-12-2002
		US 2003212066 A1	13-11-2003
		US 2002019424 A1	14-02-2002
WO 0104116 A	18-01-2001	AU 5485500 A	30-01-2001
		BR 0012327 A	02-07-2002
		CA 2379149 A1	18-01-2001
		CN 1382140 T	27-11-2002
		CZ 20020065 A3	17-07-2002
		EP 1202990 A2	08-05-2002
		HU 0202249 A2	28-12-2002
		JP 2003504367 T	04-02-2003
		WO 0104116 A2	18-01-2001
US 4784998 A	15-11-1988	NONE	
US 3912747 A	14-10-1975	FR 2215949 A1	30-08-1974
		AU 6467874 A	24-07-1975
		BE 809762 A1	02-05-1974
		DE 2403357 A1	08-08-1974
		ES 422551 A1	16-04-1976
		GB 1387804 A	19-03-1975
		JP 49109379 A	17-10-1974
		LU 69199 A1	08-04-1974
		NL 7401469 A	05-08-1974
		SE 382056 B	12-01-1976
		SU 511004 A3	15-04-1976
		ZA 7400260 A	27-11-1974

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/09390

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D413/04 C07D413/14 A61K31/4245 A61K31/4439 A61K31/4725 A61P25/24

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02 02554 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 10. Januar 2002 (2002-01-10) das ganze Dokument, insbesondere Beispiel 137 ---	1,6
A	WO 01 04116 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 18. Januar 2001 (2001-01-18) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 60 und 66 ---	1,6
A	US 4 784 998 A (YEVICH J P) 15. November 1988 (1988-11-15) das ganze Dokument --- -/--	1,6

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. November 2003	22/12/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
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	Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/09390

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 912 747 A (HUGUET G J ET AL) 14. Oktober 1975 (1975-10-14) das ganze Dokument -----	1,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/09390

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0202554	A	10-01-2002	AU	8187701 A	14-01-2002
			BR	0112093 A	13-05-2003
			CA	2413243 A1	10-01-2002
			CN	1440405 T	03-09-2003
			WO	0202554 A1	10-01-2002
			EP	1299383 A1	09-04-2003
			HU	0301167 A2	28-08-2003
			NO	20026263 A	27-12-2002
			US	2003212066 A1	13-11-2003
			US	2002019424 A1	14-02-2002
WO 0104116	A	18-01-2001	AU	5485500 A	30-01-2001
			BR	0012327 A	02-07-2002
			CA	2379149 A1	18-01-2001
			CN	1382140 T	27-11-2002
			CZ	20020065 A3	17-07-2002
			EP	1202990 A2	08-05-2002
			HU	0202249 A2	28-12-2002
			JP	2003504367 T	04-02-2003
			WO	0104116 A2	18-01-2001
US 4784998	A	15-11-1988	KEINE		
US 3912747	A	14-10-1975	FR	2215949 A1	30-08-1974
			AU	6467874 A	24-07-1975
			BE	809762 A1	02-05-1974
			DE	2403357 A1	08-08-1974
			ES	422551 A1	16-04-1976
			GB	1387804 A	19-03-1975
			JP	49109379 A	17-10-1974
			LU	69199 A1	08-04-1974
			NL	7401469 A	05-08-1974
			SE	382056 B	12-01-1976
			SU	511004 A3	15-04-1976
			ZA	7400260 A	27-11-1974