

(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
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

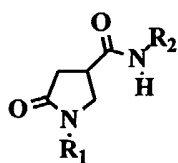
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/059905 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/14, 401/12, 409/14, 405/14, 207/26, 403/12, C07C 211/54, 211/56, A61K 31/4015, 31/403, 31/4025, A61P 3/04, 3/10
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH02/00725
- (22) Internationales Anmeldedatum:
27. Dezember 2002 (27.12.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
2381/01 31. Dezember 2001 (31.12.2001) CH
PCT/CH02/00429 5. August 2002 (05.08.2002) CH
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): AXOVAN LTD. [CH/CH]; Gewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil (CH).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ISLER, Markus [CH/CH]; In den Dürrenmatten 2, CH-4123 Allschwil (CH). GILLER, Thomas [CH/CH]; Hauptstrasse 236, CH-4451 Wintersingen (CH). SCHWALM, Günter [DE/CH]; Schafmattweg 34, CH-4102 Binningen (CH). STEGER, Matthias [CH/CH]; Engweg 3, CH-8006 Zürich (CH). HILPERT, Kurt [CH/CH]; Eichenstrasse 5, CH-4114 Hofstetten (CH). VALDENNAIRE, Oliver [FR/CH]; Ochsenegasse 18, CH-4123 Allschwil (CH). BREU, Volker [DE/DE]; Leonhard-Müller-Strasse 9A, 79418 Schliengen (DE).
- (74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI (Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,

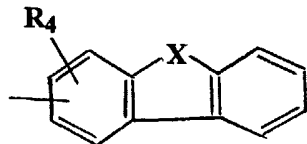
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PYRROLIDONE CARBOXAMIDES

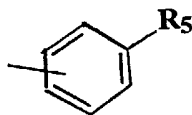
(54) Bezeichnung: PYRROLIDON-CARBOXAMIDE



(I)



(a)



(b)

(57) Abstract: Pyrrolidone carboxamides of formula (I) where R² = a group of formula (a) or (b), R⁵ = phenyl, heteroalkyl, aryloxy, alkoxy, alkanoyl or -NR⁶R⁷ and R¹, X, R³, R⁴, R⁶ and R⁷ have the meanings given in the description and the claims, pharmaceutically applicable acid addition salts with basic compounds of formula (I), pharmaceutically applicable salts of acid compounds of formula (I) with bases, pharmaceutically applicable esters of hydroxy- or carboxy-group containing compounds of formula (I) and hydrates and solvates thereof, inhibit the interaction of neuropeptide Y (NPY) with one of the neuropeptide receptor subtypes (NPY-Y5) and are particularly suitable for the prevention and treatment of arthritis, diabetes and especially eating disorders and obesity. The above can be produced by known methods and converted into a galenic dosage form.

(57) Zusammenfassung: Pyrrolidoncarboxamide der Formel (I) worin R² einen Rest der Formel (a) oder (b) bedeutet, R⁵ Phenyl, Heteroalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkanoyl oder -NR⁶R⁷ bedeutet und R¹, X, R³, R⁴, R⁶ und R⁷ die in der Beschreibung und den Ansprüchen definierte Bedeutung besitzen, pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel (I), pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel (I) mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel (I) sowie Hydrate oder Solvate davon, hemmen die Interaktion des Neuropeptids Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5)

und eignen sich insbesondere für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas. Sie können nach an sich bekannten Methoden hergestellt und in galenische Darreichungsformen gebracht werden.

WO 03/059905 A1



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 (Gebrauchsmuster), 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, 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
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

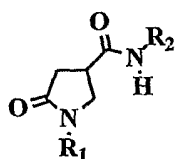
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Pyrrolidon-carboxamide

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrrolidoncarboxamid
Derivate.

5

Insbesondere betrifft die Erfindung Pyrrolidoncarboxamide
der Formel



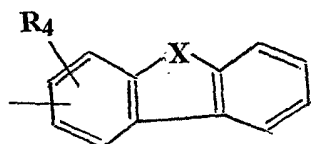
I

10

worin

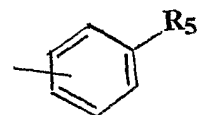
R¹ im Phenylrest gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy,
Dialkylamino, Halogen oder Trifluormethyl mono- oder
15 disubstituiertes Phenyl, Benzyl, Phenylethyl oder α -
Hydroxyphenylethyl; Naphthyl oder Naphthylmethyl;
Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, 1-Alkylpyrrolidin-2-yl-,
Pyrrolidino- oder Morpholino-alkyl; oder Cycloalkyl,
welches gegebenenfalls einen ankondensierten
20 Benzolring aufweisen kann;

R² einen Rest der Formel



(a)

oder



(b)

25

X -CH₂-, -CO-, -O- oder -NR³-;

30 R³ Wasserstoff oder Alkyl;

R⁴ Wasserstoff oder Alkoxy;

- 2 -

- R⁵ Phenyl, Heteroalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkanoyl oder -NR⁶R⁷;
- R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aalkyl, Cycloalkylalkyl oder Alkoxy-carbonylalkyl; und
- 5 R⁷ Aryl, Heteroaryl, alkyl, Hydroxyalkyl oder Acyl bedeuten;
- pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit
- 10 Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.

Da die Pyrrolidoncarboxamide der Formel I zumindest ein

15 asymmetrisches C-Atom enthalten, können sie als optisch reine Enantiomere, als Mischungen von Enantiomeren, wie zum Beispiel Racemate, oder gegebenenfalls als optisch reine Diastereomere, als Mischungen von Diastereomeren, als diastereomere Racemate oder als Mischungen von

20 diastereomeren Racematen vorliegen.

WO 01/07409 A1 betrifft Carbazol-Derivate, deren allgemeine Formel mit der obigen Formel I teilweise überlappt, beschreibt aber keine einzige unter die obige Formel I

25 fallende Verbindung spezifisch und enthält auch keine hinreichend konkreten allgemeinen Hinweise in Richtung auf Verbindungen der obigen Formel I.

Die eingangs definierten Stoffe sind neu und zeichnen sich

30 durch wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie hemmen die Interaktion des Neuropeptids Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5) und eignen sich insbesondere für die Vorbeugung und Behandlung von

Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und
Obesitas.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die obigen
5 Stoffe als solche und als therapeutische Wirkstoffe;
Verfahren und Zwischenprodukte zu deren Herstellung;
Arzneimittel, enthaltend einen der obigen Stoffe; und die
Verwendung der obigen Stoffe zur Vorbeugung und Behandlung
von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und
10 Obesitas bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.

In der vorliegenden Beschreibung bezeichnet der Begriff
"Alkyl", alleine oder in Kombination, einen verzweigten
oder unverzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 1
15 bis 8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 1 bis 6
Kohlenstoffatomen und speziell bevorzugt mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen. Beispiele für solche Reste sind Methyl,
Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl Isobutyl, sek.-Butyl,
tert-Butyl, die isomeren Pentyle, die isomeren Hexyle und
20 die isomeren Octyle; bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n-
Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl u. dgl.

Der Begriff "Cycloalkyl", alleine oder in Kombination,
bezeichnet einen gesättigten cyclischen
25 Kohlenwasserstoffrest mit 3-8 Kohlenstoffatomen, bevorzugt
mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, welcher substituiert sein
kann, z.B. durch Alkylgruppen, wie Methyl, und welcher
einen ankondensierten Benzolring aufweisen kann. Beispiele
für gegebenenfalls durch Alkyl substituierte
30 Cycloalkylgruppen sind Cyclopropyl, Methylcyclopropyl,
Dimethylcyclopropyl, Cyclobutyl, Methylcyclobutyl,
Cyclopentyl, Methylcyclopentyl, Cyclohexyl,
Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl, Cycloheptyl, und
Cyclooctyl; Beispiele für Cycloalkylreste mit einem

ankondensierten Benzolring sind 1-Indanyl, 2-Indanyl u. dgl.

Der Begriff "Hydroxyalkyl", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, wie oben beschrieben, wobei
5 eines oder zwei H Atome, bevorzugt ein H-Atom, durch eine Hydroxygruppe ersetzt ist. Beispiele sind Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl u. dgl.

10 Der Begriff "Alkoxy", alleine oder in Kombination, bezeichnet einen über eine Sauerstoffbrücke verknüpften Alkylrest, wie oben beschrieben. Beispiele sind Methoxy, Ethoxy u. dgl.

15 Der Begriff "Alkanoyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine über eine CO-Brücke verknüpfte Alkylgruppe, wie oben beschrieben. Beispiele sind Acetyl, 3-Methylbutyryl, 2,2-Dimethylpropionyl u. dgl.

20 Der Begriff "Aryl", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, bevorzugt eine Phenylgruppe, welche bis zu vier, bevorzugt einen bis drei und speziell bevorzugt einen oder zwei Substituenten tragen kann. Beispiele solcher Substituenten sind Alkyl,
25 Hydroxyalkyl, Alkoxy, Alkoxyalkyl, Nitro, Fluoro, Bromo, Chloro, Hydroxy, Dialkylamino u. dgl. Speziell bevorzugte Substituenten sind Alkyl und Alkoxy. Beispiele von solchen Arylgruppen sind Phenyl, Methylphenyl, Dimethylphenyl, Ethylphenyl, Isopropylphenyl, Methoxyphenyl,
30 Methoxymethylphenyl, Dimethylaminophenyl, Phenylaminophenyl u. dgl.

Der Begriff "Aalkyl", alleine oder in Kombination, bezeichnet eine Alkylgruppe, wie oben beschrieben, in

welcher mindestens ein H-Atom durch eine Arylgruppe, wie oben beschrieben, ersetzt ist, insbesondere durch eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, welche einen oder mehrere Substituenten tragen kann, wie Alkyl- oder Alkoxygruppen.
5 Beispiele solcher Aralkylreste sind Benzyl, Phenethyl, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl u. dgl.

Der Begriff "Heteroaryl", alleine oder in Kombination, bezeichnet ein aromatisches mono- bi- oder tricyclisches
10 heterocyclisches Ringsystem mit 5 bis 10, bevorzugt 5 bis 6, Ringgliedern, welches ein bis vier, bevorzugt ein bis zwei, Heteroatome enthält, welche voneinander unabhängig aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind. Beispiele solcher Heteroarylgruppen sind Pyridyl,
15 Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiophenyl, Furanyl, Tetrazolyl, Carbazolyl u. dgl. Solche Heteroarylgruppen können substituiert sein, zweckmässigerweise mono, di oder trisubstituiert, wobei als Substituenten in erster Linie Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Arylgruppen in Frage kommen.
20 Beispiele sind 2-Pyridyl, 2-Thienyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl u. dgl.

Der Begriff "Acyl", allein oder in Kombination, bezeichnet eine Alkanoylgruppe, wie oben beschrieben, oder eine über
25 eine CO-Brücke verknüpfte Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkyl- oder Heteroarylgruppe, wie oben beschrieben. Beispiele sind, wie oben erwähnt, Acetyl, 3-Methylbutyryl und 2,2-Dimethylpropionyl sowie Cyclopropancarbonyl, Benzoyl, Phenylacetyl, 2-Methoxybenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 3-
30 Fluorobenzoyl, Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl, Furan-2-carbonyl u. dgl.

Der Begriff "pharmazeutisch verwendbare Salze" bezieht sich auf solche Salze, welche die biologische Wirkung und

Eigenschaften der freien Basen oder freien Säuren nicht mindern und welche nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind. Die Salze werden aus den freien Basen mittels anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure u. dgl., bevorzugt Salzsäure, oder mittels organischer Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure u. dgl. gebildet. Die freien Säuren können mit anorganischen Basen oder mit organischen Basen Salze bilden. Bevorzugte Salze mit anorganischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium-, Magnesiumsalze u. dgl. Bevorzugte Salze mit organischen Basen sind, aber nicht ausschliesslich, Salze mit primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschliesslich alle natürlich vorkommenden substituierten Amine, Cyclische Amine und basische Ionenaustauschharze, wie Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, Lysin, Arginin, N-Ethylpiperidin, Piperidin, Polyamin-Harze u. dgl. Verbindungen der Formel I können auch als Zwitterion vorliegen.

25

Die Erfindung umfasst auch pharmazeutisch geeignete Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I. "Pharmazeutisch geeignete Ester" bedeutet dass in Verbindungen der Formel I entsprechende funktionelle Gruppen so zu Estergruppen derivatisiert sind, dass sie in vivo wieder in ihre aktive Form zurücktransformiert werden. Einerseits können COOH-Gruppen verestert sein. Beispiele geeigneter derartiger Ester sind die Alkyl- und Aralkylester. Bevorzugte derartige Ester

30

- 7 -

sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylester sowie die (R/S)-1-[(Isopropoxycarbonyl)oxy]ethylester. Besonders bevorzugt sind die Ethylester und die isomeren Butylester. Andererseits können OH-Gruppen verestert sein.

5 Beispiele solcher Verbindungen enthalten physiologisch akzeptable und metabolisch labile Estergruppen, wie Methoxymethylester-, Methylthiomethylester-, Pivaloyloxymethylester- und ähnliche Estergruppen.

10 Bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R¹ sind Phenyl, 4-Tolyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methyl-5-methoxyphenyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-Indanyl und 2-Morpholinoethyl. Weitere bevorzugte

15 Bedeutungsmöglichkeiten für R¹ sind Cycloheptyl, 2-Hydroxy-2-phenylethyl, 2-Thienylmethyl, 2-Furanylmethyl, 4-Chlorbenzyl, 3-Fluorphenyl, 2-Chlorbenzyl und 2,4-Dimethoxybenzyl sowie auch 2-Naphthyl, Naphthalin-1-ylmethyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 1-

20 Methylpyrrolidin-2-ylethyl, 4-Isopropylphenyl und 3,5-Bis-trifluormethylphenyl.

Besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R¹ sind 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl und 2-Methyl-5-

25 Methoxyphenyl.

Bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R² sind Biphenyl-4-yl, 4-Methoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-

30 Phenylaminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]phenyl, 4-(N-Ethyl-N-isopropylamino)phenyl, 4-N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)aminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Acetylphenyl, 9H-

- 8 -

Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H-fluoren-2-yl und 9-Ethylcarbazol-3-yl. Weitere bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R² sind 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Ethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino-phenyl, 4-(N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Isobutyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(2-Methoxybenzoylamino)-phenyl, 4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)-phenyl, 4-(3-Methyl-butyrylamino)-phenyl, 4-(Cyclopropancarbonyl-amino)-phenyl, 4-(3-Fluorobenzoylamino)-phenyl und 4-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl sowie auch Biphenyl-3-yl, 9H-Fluoren-1-yl, 2-Methoxydibenzofuran-3-yl, 4-(N-Isopropyl-N-phenylamino)phenyl, 4-(N-Benzyl-N-phenylamino)phenyl, 4-Acetylaminophenyl, 4-Benzoylaminophenyl, 4-Phenylacetylaminophenyl, 4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl)amino]phenyl und 4-(4-Methoxybenzoylamino)phenyl.

Besonders bevorzugte Bedeutungsmöglichkeiten für R² sind 9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6,dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6,dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-(4,6,dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-(N-Ethyl-N-isopropylamino)phenyl, 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-phenylamino)phenyl, 4-(N-Ethyl-N-phenylamino)phenyl, 4-(N-Methyl-N-phenylamino)phenyl und 2,4-Dimethoxybenzyl.

Repräsentative Beispiele bevorzugter Verbindungen der Formel I sind:

30

rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
- 20 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;
- 30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

- rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 20 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 30 rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;

- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 5 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 20 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- 25 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 30 rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
5 {4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;
- 10 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
15 [4-(isobutyl-phenyl-amino)phenyl]amid.

Weitere repräsentative Beispiele bevorzugter Verbindungen der Formel I sind:

- 20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
25 carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; und
- rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; sowie auch
- 30 rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)phenyl]amid; und

rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl-aminophenyl]amid.

5 Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss hergestellt werden durch Umsetzung einer Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III (siehe nachstehendes Schema), worin R^1 die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, mit einem Amin

10 der Formel IV, worin R^2 die eingangs erwähnte Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon. Allfällig erhaltene Stereoisomergemische, wie Racemate, können erwünschtenfalls nach allgemein üblichen Methoden aufgetrennt werden.

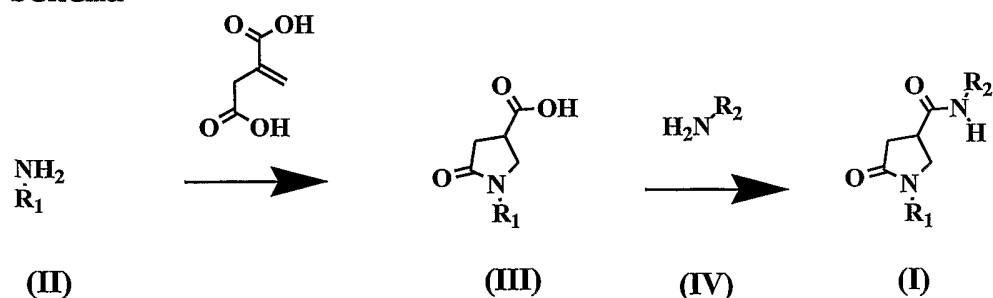
15

Zur Herstellung der entsprechenden Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III kann zum Beispiel folgender Weg beschriftet werden, wobei die im nachfolgenden Schema angegebenen Substituenten und Indices, soweit nicht anders vermerkt,

20 die eingangs angegebenen Bedeutungen haben; dieser Weg besteht darin, dass man ein Amin der Formel II, wie Anilin o. dgl., in einem Lösungsmittel, wie Wasser, Dioxan, Ethanol o. dgl. bei erhöhter Temperatur mit Itaconsäure umsetzt (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972).

25

Schema



30 Die Verbindungen der Formel I können durch Umsetzen einer Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III mit einem Amin der

Formel IV hergestellt werden. Dazu wird zweckmässigerweise die Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III, gegebenenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, mit einem Halogenierungsmittel, wie beispielsweise SOCl_2 oder POCl_3 , in das entsprechende Säurechlorid verwandelt. Dieses reaktive Derivat der Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III wird anschliessend mit einem Amin der Formel IV in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, umgesetzt.

In einer Verfahrensvariante wird die Pyrrolidoncarbonsäure der Formel III mit einem Amin der Formel IV unter Zusatz eines Kupplungsreagens, wie beispielsweise EDC, DCC oder BOP, in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise DMF, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin, umgesetzt.

Verbindungen der Formel I, worin R^2 einen Rest der Formel (b), R^5 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ und R^7 Acyl bedeuten, können auch dadurch hergestellt werden, dass man eine entsprechende Verbindung, worin aber R^7 Wasserstoff bedeutet, wie z.B. rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-phenyl)-amid, acyliert, beispielsweise mittels Acetylchlorid, Isovalerylchlorid, Cyclopropylcarbonylchlorid, Benzoylchlorid, Phenyllessigsäurechlorid, 2-Methoxybenzoylchlorid, Piperonyloylchlorid, Pivaloylchlorid, 4-Methoxybenzoylchlorid, 3-Fluorbenzoylchlorid u. dgl.

Die Pyrrolidoncarbonsäuren der Formel III sind nur teilweise bekannt aber nach an sich bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden herstellbar, beispielsweise nach der oben erwähnten Methode (Buzas et al., Chim Ther 7,

398-403, 1972); zudem enthalten einige der nachfolgenden Beispiele Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Pyrrolidoncarbonsäuren der Formel III.

- 5 Die Amine der Formel IV sind ebenfalls teilweise bekannt oder nach an sich bekannten Methoden herstellbar; einige der nachfolgenden Beispiele enthalten auch Angaben betreffend die Herstellung bestimmter Amine der Formel IV.
- 10 Soweit die Ausgangsprodukte der Formeln III und IV sowie die Nitro-Vorläufer der Verbindungen der Formel IV neu sind, bilden sie ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. So sind insbesondere die folgenden Verbindungen der Formel IV sowie deren Nitro-Vorläufer:
- 15 [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
[(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
Cyclopropylmethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin;
N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
- 20 Isobutyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin;
N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
[(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester;
[(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester;
Benzyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin; und
- 25 N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;

sowie die folgenden Verbindungen der Formel III:

- rac 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- 30 rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;

rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;
5 rac. 1-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure; und
rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Wie eingangs erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester neu und besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften.
15 Insbesondere hemmen sie die Interaktion des Neuropeptid Y (NPY) mit einem der Neuropeptid-Rezeptor-Subtypen (NPY-Y5). NPY ist ein regulatorisches 36 Aminosäure-Peptid der pankreatischen Polypeptid-Familie. NPY ist das meist verbreitete Neuropeptid im zentralen und peripheren
20 Nervensystem und hat prominente und komplexe Effekte auf Nahrungsaufnahme, Angst, Depression, zirkadianen Rhythmus, Sexualfunktion, Reproduktion, Erinnerungsfunktion, Migräne, Schmerz, epileptische Anfälle, Blutdruck, zerebrale Blutungen, Schock, Schlafstörung, Durchfall u.s.w.

25 NPY interagiert mit einer heterogenen Population von mindestens fünf NPY-Rezeptorsubtypen, Y1-Y5, welche mittels eines G-Proteins Adenylat-Cyclase aktivieren. Einer der prominentesten Effekte ist die Induktion von
30 Nahrungsaufnahme in Vertebraten. Neuere Untersuchungen mit selektivem Aktivieren und Blockieren der einzelnen NPY-Rezeptoren haben ergeben, dass hauptsächlich der NPY-Y5-Rezeptor für Appetit auslösende Signale verantwortlich ist.

Obesitas ist in der industrialisierten Welt ein bedeutendes und zunehmendes Problem. Obesitas ist assoziiert mit verschiedenen Krankheiten, wie zum Beispiel mit nicht-Insulin-abhängigem Diabetes (Typ II-Diabetes), Bluthochdruck, koronaren Herzkrankheiten, Dislipidämie etc., und beeinflusst die Lebenserwartung und Lebensqualität der betroffenen Population. Aus diesem Grund besteht ein Bedarf an pharmazeutischen Stoffen, die die Essgewohnheiten beeinflussen. Der NPY-Y5-Rezeptor ist ein möglicher Zielort einer entsprechenden pharmakologischen Intervention. Hemmung dieses Rezeptors durch eine niedermolekulare Verbindung ist eine attraktive Möglichkeit einer Vorbeugung bzw. Behandlung obiger Krankheiten.

Aufgrund ihrer Eigenschaft, die Interaktion des Neuropeptid Y mit dem Neuropeptid Y5-Rezeptor-Subtyp zu hemmen, eignen sich die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbaren Salze und Ester für die Vorbeugung und Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas.

Die wertvollen pharmakodynamischen Eigenschaften der erfindungsgemässen neuen Verbindungen lassen sich durch die nachfolgend beschriebenen Methoden nachweisen.

25

Klonen der mouse NPY-Y5 receptor cDNA's

Die "full-length" cDNA, welche die Maus-NPY-Y5 (mNPY-Y5)-Receptor-Codierung enthält, wurde aus Maushirn cDNA mit Hilfe von spezifischen "Primern", welche aufgrund von publizierten Sequenzen massgeschneidert und unter Verwendung von Pfu-DNA-Polymerase (Stratagene) amplifiziert wurden. Das Amplifizierungsprodukt wurde in einem Mammalian Expressions Vektor pcDNA3 durch Eco RI und XhoI Restriction Sites subkloniert. Positive Klone wurden sequenziert, ein

30

- 18 -

Klon, welcher die publizierte Sequenz enthält, wurde für die Herstellung von stabilen Zell Klonen ausgewählt.

Stabile Transfektion

- 5 Humane embryonische "kidney 293" (HEK293) Zellen wurden mit 10 µg mNPY5 DNA mit Hilfe von Lipofektamine-Reagens (Gibco BRL) nach Angabe des Herstellers transfektiert. 2 Tage nach der Transfektion wurde die Geneticin Selection (1mg/ml) initialisiert, und mehrere stabile Klone wurden isoliert.
- 10 Einer der Klone wurde für weitere pharmakologische Charakterisierung verwendet.

Radioligand Competition Binding

- Humane embryonische Nierenzellen (HEK293), welche
- 15 rekombinante Maus-NPY-Y5-Rezeptoren (mNPY-Y5) exprimieren, wurden durch dreimaliges Einfrieren/Auftauen in hypotonischem Tris Puffer (5mM, pH7.4, 1mM MgCl₂) aufgebrochen, anschliessend homogenisiert und während 15 Minuten bei 72'000 G zentrifugiert. Der Niederschlag wurde
- 20 zweimal mit Tris Puffer (pH7.4), der 25mM MgCl₂, 250 mM Succrose, 0.1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid und 0.1 mM 1,10-Phenanthrolin enthielt, gewaschen, im gleichen Puffer resuspendiert und in Aliquots bei -80°C aufbewahrt. Das Protein wurde gemäss der Methode von Lowry unter Verwendung
- 25 von Bovine Serum Albumin (BSA) als Standard bestimmt.

- Die Kompetitions-Bindungs-Analyse wurde in 250 µl 25mM Hepes Puffer (pH7.4, 2.5mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 1% bovine serum albumin und 0.01% Natriumazid), welcher 5 µg Protein,
- 30 100pM ¹²⁵I-markiertes Peptid YY (PYY) und 10 µl einer DMSO-Lösung mit ansteigenden Mengen unmarkierter Test-Verbindung enthaltenden DMSO Lösung, durchgeführt. Nach einstündiger Inkubation bei 22°C wurde der gebundene vom ungebundenen Ligand durch Filtration über Glasfiberfilter getrennt.

- Nicht-spezifisches Binding wurde in Gegenwart von 1 μ M unmarkiertem PYY ermittelt. Spezifisches Binding ist definiert als die Differenz zwischen totalem und nicht-spezifischem Binding. IC₅₀ Werte werden definiert als diejenige Konzentration des Antagonisten, welche 50% des ¹²⁵I-markierten Neuropeptid Y verdrängt. Diese Konzentration wird durch lineare Regressions Analyse nach logit/log-Transformation der Bindungs-Werte ermittelt.
- 10 Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen zeigen in dem oben beschriebenen Test IC₅₀ Werte unter 1000nM, besonders bevorzugte Verbindungen zeigen IC₅₀ Werte unter 100 nM, ganz besonders bevorzugte unter 50 nM.
- 15 Die im vorstehend beschriebenen Test unter Verwendung von repräsentativen Verbindungen der Formel I als Testverbindungen erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Substanz	NPY5 IC ₅₀ [μ M]	
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.003	
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.008	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid	0.009	
rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-	0.010	

carbazol-3-yl)-amid		
rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.010	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid	0.010	
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.012	
rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester	0.013	
rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.015	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.015	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid	0.016	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.017	

rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.020	
rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.020	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.020	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.020	
rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.021	
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.022	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.022	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.023	
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.024	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.025	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.026	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-	0.026	

amino)-phenyl]-amid		
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.020	
rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.030	
rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.030	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid	0.030	
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.030	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.030	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.031	
rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.032	
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid	0.032	
rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.032	
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.033	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid	0.034	

rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.034	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.034	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid	0.041	
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid	0.041	
rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.044	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-isopropyl-phenyl)-amid	0.045	
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.045	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid	0.046	
rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester	0.046	
rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.047	

rac.	1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid	0.049	
rac.	1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.01	
rac.	5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.03	
rac.	1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid	0.02	

Die erfindungsgemässen Verbindungen können nach allgemein bekannten und jedem Fachmann geläufigen Methoden in geeignete galenische Darreichungsformen gebracht werden

5 Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Kapseln, Injektionslösungen usw. Zur Herstellung solcher galenischer Darreichungsformen geeignete Exzipientien und Hilfsstoffe sind ebenfalls allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig. Ausser einer

10 oder mehreren erfindungsgemässen Verbindungen können diese Darreichungsformen auch noch weitere pharmkologisch aktive Verbindungen enthalten.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen bzw. der sie enthaltenden Darreichungsformen ist vom behandelnden

15 Arzt nach den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten anzupassen. Im Allgemeinen dürfte eine Tagesdosis von 0.1-20 mg, bevorzugt 0.5-5 mg einer erfindungsgemässen Verbindung pro kg Körpergewicht des Patienten angebracht

20 sein.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise einschränken.

5

Beispiel 1 (R¹ ist Phenyl)

20.5 mg (0.1 mmol) rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (Buzas et al., Chim Ther 7, 398-403, 1972),
10 gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid/DMF (9:1), wurden zu Festphasen-Kupplungsreagenzien (DCC, loading 1.7 mmol/g) gegeben. Die Mischung wurde während 5 Minuten geschüttelt, dann wurden 13.6 mg (0.1 mmol) N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin, gelöst in 0.5 ml Methylenchlorid/DMF (9:1),
15 zugegeben, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wurde der Feststoff abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 1 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung mit Methylisocyanat-Polystyrol (1.8 mmol/g) (Festphasen 'scavenger') versetzt,
20 12 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert, dann das Filtrat mit Tris-(2-aminoethyl)-amin-Polystyrol (3.4 mmol/g) versetzt, 12 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt so 18 mg farbloses rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-
25 3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 324,3, MS(M-H) 322.5.

Beispiel 2 (R¹ ist Phenyl)

30 Analog Beispiel 1 wurden unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- a) aus 4-Phenoxyanilin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid, MS(M+H) 373.3, MS(M-H) 371.4.
- 5 b) aus 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-amid, MS(M+H) 369.3.
- c) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
10 das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 430.3, MS(M-H) 428.5.
- d) aus 2-Aminofluoren das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-
15 carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 369.3, MS(M-H) 367.4.
- e) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 357.2, MS(M-H)
20 355.4.
- f) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
25 dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 402.3,
MS(M-H) 400.5.
- g) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
30 dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}amid, MS(M+H)
416.3, MS(M-H) 414.5.
- h) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 372.2, MS(M-H) 370.5.

i) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 398.2, MS(M-H) 396.3.

5

Beispiel 3 (R¹ ist Benzyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden
10 Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H)
15 444.3, MS(M-H) 442.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
20 MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.5.

a3) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 412.1, MS(M-H) 410.3.

25

b) Die für Beispiel 3a benötigte rac. 1-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog zu einer Vorschrift von Buzas et al. (Chim Ther 7, 398-403 (1972)) aus Benzylamin und Itaconsäure hergestellt.

30

Beispiel 4 (R¹ ist 2,5-Dimethylphenyl)

- a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:
- 5 a1) aus 4'-Amino-acetophenon das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-acetyl-phenyl)-amid, MS(M+H) 351.3, MS(M-H) 349.5.
- a2) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 385.3, MS(M-H) 383.4.
- 10
- a3) aus 3-Amino-2-methoxydibenzofuran das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-methoxydibenzofuran-3-yl)-amid, MS(M+H) 429.2, MS(M-H) 427.4.
- 15
- a4) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 411.2, MS(M-H) 409.4.
- 20
- a5) aus 2-Aminofluorenol das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.
- a6) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.
- 25
- a7) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2,5-Dimethylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.5.
- 30

- a8) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.
- 5
- a9) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-
Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 400.3, MS(M-H) 398.5.
- 10 a10) aus N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin das rac. 1-(2,5-
Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 352.3, MS(M-H) 350.5.
- a11) aus p-Methoxyanilin das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-
15 5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-methoxy-phenyl)-amid,
MS(M+H) 339.2, MS(M-H) 337.4.
- a12) aus N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)-p-phenylendiamin das
rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
20 carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-
amid, MS(M+H) 396.4, MS(M-H) 394.5.
- a13) aus 4-Amino-N-ethyl-N-isopropylanilin das rac. 1-(2,5-
Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-
25 isopropyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 394.4, MS(M-H)
392.5.
- a14) aus 4-Amino-N,N-diethylanilin das rac. 1-(2,5-
Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
30 diethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 380.4, MS(M-H) 378.5.
- a15) aus 1-Amino-9-fluoren das rac. 1-(2,5-Dimethyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-1-yl)-
amid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.

- a16) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+H) 385.3, MS(M-H) 383.4.
- 5
- a17) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (Beispiel 4b2) der rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester, MS(M+H) 486.4, MS(M-H) 484.5.
- 10
- a18) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4c2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 454.15, MS(M-H) 454.5.
- 15
- a19) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 456.4, MS(M-H) 454.5.
- 20
- a20) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4e2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 414.3, MS(M-H) 412.5.
- 25
- a21) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethyl ester, MS(M+H) 528.5.
- 30
- a22) aus N-Benzyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4g2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 490.3, MS(M-H) 488.5.

a23) aus N-Isopropyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4h2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
5 MS(M+H) 442.4, MS(M-H) 440.5.

a24) aus N-Ethyl-N-phenyl-1,4-diamine (Beispiel 4i2) das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
10 428.4, MS(M-H) 426.5.

b) Die für Beispiel 4a benötigte rac. 2,5-Dimethyl-phenyl-5-oxo-1-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2,5-Dimethylanilin anstelle von
15 Benzylamin hergestellt.

b1) Der in Beispiel 4a17) benötigte [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester wurde wie folgt hergestellt:

20 Zu einer Lösung von 300mg 4-Nitrodiphenylamin in 3ml DMF gab man 62mg Natriumhydrid-Dispersion (60%) und anschliessend 178µl Bromessigsäureethylester. Man rührte das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 50°C, kühlte ab, verdünnte mit 3ml Toluol und
25 filtrierte die Lösung. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Pentan/Toluol) gereinigt. Man erhielt so 197 mg reinen [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester.

30 b2) Die nach Beispiel 4b1 erhaltenen 197 mg [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester wurden in 2 ml Methanol gelöst, mit 20 mg Palladium/Kohle Katalysator versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches und Eindampfen des

- 32 -

Filtrates erhielt man 173mg [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester, MS(M+H) 271.1.

5 c1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von (Bromomethyl)cyclopropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Cyclopropylmethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

10 c2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4c1 wurde das N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt MS(M+H) 239.3.

15 d1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von 3-Brom-2-methylpropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Isobutyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

20 d2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4d1 wurde das N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 241.3.

25 e1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Methyljodid anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Methyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

e2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4e1 wurde das N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 199.3.

30 f1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Brompentansäure-ethylester anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde der [(4-Nitro-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester hergestellt.

f2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4f1 wurde der [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-ethylester hergestellt, MS(M+H) 313.2.

5

g1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Benzylbromid anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Benzyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

10 g2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4g1 wurde das N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 275.3.

h1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von 2-
15 Brompropan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Isopropyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

h2) Analog Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4h1 wurde das N-Isopropyl-N-phenyl-
20 phenylen-1,4-diamin hergestellt, MS(M+H) 227.3.

i1) Analog zu Beispiel 4b1, jedoch unter Verwendung von Bromethan anstelle von Bromessigsäure-ethylester wurde das Ethyl-(4-nitro-phenyl)-phenyl-amin hergestellt.

25

i2) Analog zu Beispiel 4b2, jedoch unter Verwendung des Produktes aus Beispiel 4i1 wurde das N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamine hergestellt, MS(M+H) 213.3.

30 **Beispiel 5** (R¹ ist Indan-2-yl)

a) Analog zu Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Indan-2-yl-5-oxopyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- a1) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.
- 5
- a2) aus 3-Amino-2-methoxydibenzofuran das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(2-methoxy-dibenzofuran-3-yl)-amid, MS(M+H) 441.2, MS(M-H) 439.5.
- 10
- a3) aus 2-Amino-9-fluorenon das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 423.2, MS(M-H) 421.4.
- a4) aus 2-Amino-9-fluoren das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 409.3, MS(M-H) 407.5.
- 15
- a5) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.
- 20
- a6) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 442.4, MS(M-H) 440.5.
- 25
- a7) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 456.3, MS(M-H) 454.5.
- 30

- a8) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 412.3, MS(M-H) 410.5.
- 5 a9) aus 1-Amino-9-fluoren das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-1-yl)-amid, MS(M+H) 409.3, MS(M-H) 407.5.
- a10) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+H) 397.3, MS(M-H) 395.5.
- 10
- a11) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 438.4, MS(M-H) 436.3.
- 15
- a12) aus N,N-Dimethyl-p-phenylenediamin das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 364.3, MS(M-H) 362.1.
- 20
- a13) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. (4-[(1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-phenyl)-phenyl-amino)-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H) 498.3, MS(M-H) 496.5.
- 25
- a14) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 466.4, MS(M-H) 464.5.
- 30
- a15) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4d2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-

- 36 -

[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 468.3,
MS(M-H) 466.5.

a16) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
5 4e2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 426.3, MS(M-
H) 424.5.

a17) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-
10 ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-({4-[(1-Indan-2-yl-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonyl)-amino]-phenyl}-phenyl-amino)-
pentansäure-ethyl ester, MS(M+H) 540.4, MS(M-H) 538.5.

a18) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
15 4g2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 502.3, MS(M-
H) 500.5.

a19) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
20 4h2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid MS(M+H) 454.4,
MS(M-H) 452.5.

a20) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
25 4i2) das rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 440.3, MS(M-
H) 438.5.

b) Die für Beispiel 5a benötigte rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-
30 pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch
unter Verwendung von Indan-2-amin anstelle von Benzylamin
hergestellt.

Beispiel 6 (R¹ ist 2-Naphthyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac.1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
5 nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus 4-Phenoxyanilin das rac.1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)amid, MS(M+H)
423.4, MS(M-H) 421.3.

10

a2) aus N,N-Dimethyl-p-phenylenediamin das rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 374.3, MS(M-H) 372.5.

15 b) Die für Beispiel 6a benötigte rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog zu Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Naphthylamin anstelle von Benzylamin hergestellt.

20 Beispiel 7 (R¹ ist 2-Isopropyl-phenyl)

a) Analog zu Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

25

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
444.4, MS(M-H) 442.5.

30

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
5 phenyl}-amid, MS(M+H) 472.2, MS(M-H) 470.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 1-(2-
Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 414.3, MS(M-H) 412.5.

10

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Isopropyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 440.4, MS(M-H) 438.3.

15 a6) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-
ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. [(4-{[1-(2-
Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-
phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester, MS(M+H)
500.3, MS(M-H) 498.5.

20

a7) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin
(siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-
amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 468.4, MS(M-H) 466.5

25

a8) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4d2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid,
MS(M+H) 470.4, MS(M-H) 468.5.

30

a9) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4e2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
428.4, MS(M-H) 426.5.

a10) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-pentasäure-ethyl ester, MS(M+H) 542.4, MS(M-H) 540.6.

a11) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4g2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 504.3, MS(M-H) 502.5.

a12) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4h2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 456.4, MS(M-H) 454.5.

a13) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel 4i2) das rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 442.4, MS(M-H) 440.5.

b) Die für Beispiel 7a benötigte rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Isopropylamin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 8 (R¹ ist 2-Phenylethyl)

30 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- 40 -

- a1) aus 4-Phenoxyanilin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid, MS(M+H) 401.3, MS(M-H) 399.5.
- 5 a2) aus N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-dimethylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 352.3, MS(M-H) 350.5.
- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
10 das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.
- a4) aus 3-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
15 pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-3-ylamid, MS(M+H) 385.2, MS(M-H) 383.4.
- a5) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-oxo-9H-fluoren-2-yl)-amid,
20 MS(M+H) 411.3, MS(M-H) 409.4.
- a6) aus 2-Amino-9-fluorenol das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H)
397.3, MS(M-H) 395.5.
- 25 a7) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 430.3,
MS(M-H) 428.5.
- 30 a8) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-
[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 444.3, MS(M-H) 442.5.

a9) aus N-Phenyl-1,4-phenylenediamin das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 400.3, MS(M-H) 398.5.

5

a10) aus 4-Aminobiphenyl das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid, MS(M+) 385.4, MS(M-H) 383.4.

10 a11) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 426.3, MS(M-H) 424.4.

b) Die für Beispiel 8a benötigte rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von Phenethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt:

Beispiel 9 (R¹ ist 5-Methoxy-2-methylphenyl)

20

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgende Verbindungen hergestellt:

25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.

30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(5-Methoxy-2-methylphenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methylamino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 460.4, MS(M-H) 458.5.

- 42 -

- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid, MS(M+H) 474.0, MS(M-H) 472.5.
- 5
- a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(5-Methoxy-
2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.
- 10 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(5-Methoxy-2-
methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 442.6, MS(M-H) 440.3.
- a6) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-
15 ethylester (siehe Beispiel 3a22) der rac. [(4-{[1-(5-
Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-
amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester,
MS(M+H) 502.3, MS(M-H) 500.5.
- 20 a7) aus N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin
(siehe Beispiel 3a23) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-
(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid, MS(M+H)
470.4, MS(M-H) 468.5.
- 25
- a8) aus N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4d2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)-
phenyl]-amid, MS(M+H) 472.3, MS(M-H) 470.5.
- 30
- a9) aus N-Methyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4e2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 430.3, MS(M-H) 428.5.

a10) aus [(4-Amino-phenyl)-phenyl-amino]-pentansäure-
ethylester (Beispiel 4f2) der rac. 5-[(4-{[1-(5-Methoxy-2-
methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-
5 phenyl-amino]-pentansäure-ethylester, MS(M+H) 544.5, MS(M-
H) 542.6.

a11) aus N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4g2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-
10 pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(benzyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 506.3, MS(M-H) 504.5.

a12) aus N-Isopropyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4h2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-
15 pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-
phenyl]-amid, MS(M+H) 458.4, MS(M-H) 456.5.

a13) aus N-Ethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin (Beispiel
4i2) das rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-
20 pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 444.4, MS(M-H) 442.5.

b) Die für Beispiel 9a benötigte rac. 1-(5-Methoxy-2-
methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
25 Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 5-Methoxy-2-
methyl-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 10 (R¹ ist Morpholino-ethyl)

30 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-
ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

- 44 -

- a1) aus 2-Aminofluoren das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9H-fluoren-2-yl)-amid, MS(M+H) 406.4, MS(M-H) 404.5.
- 5 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 467.3, MS(M-H) 446.5.
- 10 a3) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 435.5, MS (M-H) 433.3.
- b) Die für Beispiel 10a benötigte rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
15 Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-(2-Aminoethyl)-morpholin anstelle von Benzylamin hergestellt:

Beispiel 11 (R¹ ist Thien-2-yl-ethyl)

- 20 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:
- 25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 436.3, MS(M-H) 434.5.
- 30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 450.3, MS(M-H) 448.4.

- 45 -

- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid, MS(M+H) 464.5, MS(M-H) 462.5.
- 5
- a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-(2-
thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 406.2, MS(M-H) 404.4.
- 10 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-(2-
thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 432.2, MS(M-H) 430.2.
- b) Die für Beispiel 11a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-
15 2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel
3b) jedoch unter Verwendung von 2-Thiophen-ethylamine
anstelle von Benzylamin hergestellt.

Beispiel 12 (R¹ ist 2-Pyridin-2-yl-ethyl)

20

- a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-
yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:
- 25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 431.3, MS(M-H) 429.5.
- 30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 445.3, MS(M-H) 443.5.

- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid, MS(M+H) 459.3, MS(M-H) 457.5.
- 5
- a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-(2-
pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-
phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 401.3, MS(M-H) 399.5.
- 10 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazole das rac. 5-Oxo-1-(2-
pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 427.5, MS(M-H) 425.4.
- b) Die für Beispiel 12a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-
15 2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel
3b) jedoch unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-pyridin
anstelle von Benzylamin hergestellt.
- Beispiel 13 (R¹ ist p-Tolyl)**
- 20
- a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-
pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden
Amine folgende Produkte hergestellt:
- 25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 416.4,
MS(M-H) 414.5.
- 30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 430.4, MS(M-H) 428.4.

- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 444.3, MS (M-H) 442.5.
- 5
- a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 386.3, MS (M-H) 384.4.
- 10 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS (M+H) 412.1, MS (M-H) 410.3.
- b) Die für Beispiel 13a benötigte rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von p-Toluidine anstelle von Benzylamin hergestellt.
- 15
- Beispiel 14 (R¹ ist m-Methoxy-phenyl)**
- 20
- a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:
- 25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 432.2, MS (M-H) 430.5.
- 30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 446.4, MS (M-H) 444.5.

- a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid, MS(M+H) 460.3, MS(M-H) 458.5.
- 5
- a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(3-Methoxy-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-
phenyl)-amid, MS(M+H) 402.2, MS(M-H) 400.4.
- 10 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3-Methoxy-
phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 428.2, MS(M-H) 426.3.
- b) Die für Beispiel 14a benötigte rac. 1-(3-Methoxy-phenyl-
15 5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b)
jedoch unter Verwendung von m-Anisidin anstelle von
Benzylamin hergestellt.

Beispiel 15 (R¹ ist Cycloheptyl)

- 20 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure
unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte
hergestellt:
- 25 a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 422.5,
MS(M-H) 420.5.
- 30 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-
[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid,
MS(M+H) 436.6, MS(M-H) 434.0.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-
[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid,
5 MS(M+H) 450.6, MS(M-H) 448.6.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-Cycloheptyl-
5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid,
MS(M+H) 392.4, MS(M-H) 390.5.

10

a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Cycloheptyl-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-
amid, MS(M+H) 418.5, MS(M-H) 426.3.

15 b) Die für Beispiel 15a benötigte rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-
pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch
unter Verwendung von Cycloheptylamin anstelle von
Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 226.1, MS(M-H) 224.1.

20 **Beispiel 16 (R¹ ist Naphthalin-1-ylmethyl)**

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-Naphthalin-1-
ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung
der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

25

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 466.3, MS(M-H) 464.3.

30

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 480.4, MS(M-H) 478.5.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Naphthalin-1-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
5 phenyl}-amid, MS(M+H) 494.4, MS(M-H) 492.5.

b) Die für Beispiel 16a benötigte rac. 1-Naphthalin-1-
ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 1-
10 Naphthylmethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt;
MS(M+H) 270.1, MS(M-H) 268.1.

Beispiel 18 (R¹ ist 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)

15 a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-
ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung der
nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
20 rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-
amid, MS(M+H) 446.4, MS(M-H) 444.5.

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
25 das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-
amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 460.6, MS(M-H) 458.5.

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
30 das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
phenyl}-amid, MS(M+H) 475.6, MS(M-H) 472.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.

5 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 442.6, MS(M-H) 440.3.

b) Die für Beispiel 18a benötigte rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 250.1, MS(M-H) 248.1.

15 **Beispiel 18** (R¹ ist m-Tolyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidine-3-carbonsäure unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

20

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 416.3, MS(M-H) 414.5.

25

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 430, MS(M-H) 428.5.

30

a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin das rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 444.6, MS(M-H) 442.5.

a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid, MS(M+H) 386.3, MS(M-H) 384.5.

5

b) Die für Beispiel 18a benötigte rac. 5-Oxo-1-*m*-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von *m*-Toluidin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 220.1, MS(M-H) 218.1.

10

Beispiel 19 (R¹ ist 2-Thienyl-methyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 5-Oxo-1-(2-thienylmethyl)pyrrolidine-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 418.1, MS(M-H) 416.2.

20

Beispiel 20 (R¹ ist 2-Furyl-methyl)

a) Analog Beispiel 1 wurden aus rac. 1-(2-Furylmethyl)-5-oxopyrrolidin-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung der nachstehenden Amine folgende Produkte hergestellt:

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid, MS(M+H) 406.3, MS(M-H) 404.5.

30

a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-

- 53 -

{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 420.5, MS(M-H) 418.5.

5 a3) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidin
das rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-
amid, MS(M+H) 434.6, MS(M-H) 432.5.

10 a4) aus N-Phenyl-1,4-phenylendiamin das rac. 1-Furan-2-
ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-
phenyl)-amid, MS(M+H) 376.3, MS(M-H) 474.5.

15 a5) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-Furan-2-
ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 401.9, MS(M-H) 400.1.

Beispiel 21 (R¹ ist p-Chlorbenzyl)

20 a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Chlorobenzyl)-5-
oxopyrrolidine-3-carbonsäure (Maybridge) unter Verwendung
des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

25 a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(4-Chlor-
benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 446.1, MS(M-H) 444.1.

Beispiel 22 (R¹ ist p-Dimethylamino-phenyl)

30 a) Analog Beispiel 1 kann rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-
oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung geeigneter
Amine in Produkte der Formel I übergeführt werden.

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das
rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-

- 54 -

carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]amid, MS(M+H) 445.2, MS(M-H) 443.5

5 a2) aus N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 459.4, MS(M-H) 457.5

10 b) Die für Beispiel 22a benötigte rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 249.1, MS(M-H) 247.1.

15 **Beispiel 23** (R^1 ist 2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

20

a1) aus N-(4-Aminophenyl)-N-ethyl-4,6-dimethyl-2-pyrimidinamin das rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid, MS(M+H) 451.2, MS(M-H) 449.3.

25

b) Die für Beispiel 23a benötigte rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin anstelle von Benzylamin hergestellt;

30 MS(M+H) 227.1, MS(M-H) 225.1.

Beispiel 24 (R^1 ist 1-Methyl-pyrrolidin-2-yl-ethyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-[2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

5

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-[2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 433.4, MS(M-H) 431.3.

10 b) Die für Beispiel 24a benötigte rac. 1-[2-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-(2-Aminoethyl)-1-methylpyrrolidin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 241.2, MS(M-H) 239.1.

15

Beispiel 25 (R¹ ist 4-Isopropyl-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des
20 nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 440.4, MS(M-H) 438.3.

25

b) Die für Beispiel 25a benötigte rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog
Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 4-Isopropylanilin
anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 248.1, MS(M-H)

30 246.1.

Beispiel 26 (R¹ ist 3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac.1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

5

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 534.4.

10 b) Die für Beispiel 26a benötigte rac. 1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3,5-Bis-(trifluoromethyl)-anilin anstelle von Benzylamin hergestellt.

15

Beispiel 27 (R¹ ist 3-Fluor-phenyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des
20 nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 416.1, MS(M-H) 414.2.

25

b) Die für Beispiel 27a benötigte rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 3-Fluoranilin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 224.2, MS(M-H) 222.1.

30

Beispiel 28 (R¹ ist 2-Chlor-benzyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung des nachstehenden Amins folgendes Produkt hergestellt:

5 a1) aus 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid, MS(M+H) 446.2, MS(M-H) 444.2.

b) Die für Beispiel 28a benötigte rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2-Chlor-benzylamin anstelle von Benzylamin hergestellt; MS(M+H) 254.1, MS(M-H) 252.1.

Beispiel 29 (Enantiomerenreine Verbindungen)

15

Das gemäss Beispiel 7a5) hergestellte rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid kann mittels HPLC auf einer LichroCART (R,R) Whelk-01 Säule mit einem Lösungsmittel-Gradienten (n-Hexan+0.5% Essigsäure/Isopropanol+0.5% Essigsäure) in die beiden Enantiomeren

(a) (R)-1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; und
(b) (S)-1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid
25 aufgetrennt werden.

Beispiel 30 (Enantiomerenreine Verbindungen)

30 Analog zu Beispiel 29 können die nachstehenden racemischen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt werden:

- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 10 rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 20 rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
- rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 25 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;
- 30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;

- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 10 rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 15 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- 20 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- 30 rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 5 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- 10 rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-
- 15 9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
- 20 carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
- 25 [4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
- 30 carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-

5 amid;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;

10 rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl ester;

rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid; und

15 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid.

Beispiel 31 (R¹ ist 2,5-Dimethylphenyl)

a) Zu einer Lösung von 50 mg rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-
20 5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-phenyl)-amid in 0.5 ml Methylenchloride wurden 29 µl Hünigsbase und 1 Equivalent des nachstehenden Säurechlorids zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, eingedampft und der Rückstand mit Essigester-
25 Ethanol (8:2) an Kieselgel chromatographiert. Die eingedampften Produktfraktionen ergaben so jeweils ca 30 mg Produkt. Mit diesem Verfahren wurden folgende Verbindungen hergestellt:

30 a1) mit Acetylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-acetylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 366.3, MS (M-H) 364.4.

- a2) mit Isovalerylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 408.3, MS (M-H) 406.4.
- 5 a3) mit Cyclopropylcarbonylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropancarbonyl-amino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 392.3, MS (M-H) 390.4.
- 10 a4) mit Benzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-benzoylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 428.3, MS (M-H) 426.4.
- a5) mit Phenyllessigsäurechlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylacetylamino-phenyl)-amid, MS (M+H) 442.4, MS (M-H) 440.5.
- 15
- a6) mit 2-Methoxybenzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2-methoxybenzoylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 458.2, MS (M-H) 456.5.
- 20
- a7) mit Piperonyloylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(benzo[1,3]dioxole-5-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 472.3, MS (M-H) 470.5.
- 25
- a8) mit Pivaloylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-dimethylpropionylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 408.3, MS (M-H) 406.4.
- 30

- a9) mit 4-Methoxybenzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 458.2, MS (M-H) 456.4.
- 5 a10) mit 3-Fluorobenzoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-fluorobenzoylamino)-phenyl]-amid, MS (M+H) 446.3, MS (M-H) 444.4.
- 10 a11) mit 2-Furoylchlorid das rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid, MS (M+H) 418.4, MS (M-H) 416.4.
- 15 b) Das in Beispiel 31a) benötigte rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-phenyl)-amid wurde wie folgt hergestellt:
- b1) Zu einer Lösung von 2 g 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-
20 1-pyrrolidin-3-carbonsäure (Beispiel 4b) in 28ml Methylenchlorid gab man nacheinander 1.18 g p-Nitroanilin, 1.95 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC HCl), 2.22 ml Hünigsbase und 1.04 g 4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin. Das Reaktionsgemisch wurde 3
25 Stunden bei 40°C gerührt, dann in Essigester aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde eingedampft und man erhielt so 2.5 g rac 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-nitro-phenyl)-amid, MS (M+H) 354.1, MS (M-H) 352.3.
- 30 b2) Die nach Beispiel 31b1) erhaltenen 2.5 g rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-nitro-phenyl)-amid wurden in 70 ml Methanol und 70 ml Methylenchlorid gelöst, mit 0.5 g Palladium/Kohle

Katalysator versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration des Reaktionsgemisches und Eindampfen des Filtrates erhielt man 2.3 g rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-amino-phenyl)-amid, MS (M+H) 324.3, MS (M-H) 322.4.

Beispiel 32 (Enantiomerenreine Verbindungen)

10 Analog zu Beispiel 29 können die nachstehenden racemischen Verbindungen in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt werden:

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-acetylamino-phenyl)-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-methyl-butyrylamino)-phenyl]-amid;

20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropanecarbonyl-amino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-benzoylamino-phenyl)-amid;

25 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylacetylamino-phenyl)-amid;

30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;

rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(benzo[1,3]dioxole-5-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid;

- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(2,2-dimethyl-propionylamino)-phenyl]-amid;
- 5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(3-fluoro-benzoylamino)-phenyl]-amid;
- 10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid; und
- rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid.
- 20

Beispiel 33 (Enantiomerenreine Verbindungen)

Analog zu Beispiel 29 können die nachstehenden racemischen
25 Verbindungen in die entsprechenden Enantiomeren aufgetrennt werden:

- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isobutyl-phenyl-amino)phenyl]amid;
- 30 rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)phenyl]amid; und

rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl-aminophenyl]amid.

5

Beispiel 34 (R¹ ist 2,4-Dimethoxybenzyl)

a) Analog Beispiel 1 wurde aus rac. 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure unter Verwendung von
10 3-Amino-9-ethylcarbazol das rac. 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid hergestellt; MS (M+H) 472.4, MS (M-H) 470.2.

b) Die für Beispiel 34a benötigte 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-
15 5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure wurde analog Beispiel 3b) jedoch unter Verwendung von 2,4-Dimethoxybenzylamin hergestellt; MS (M+H) 280.1, MS (M-H) 278.1.

20 Beispiel A

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Tabletten der folgenden Zusammensetzung verwenden:

25

<u>Pro Tablette</u>	
Wirkstoff	200 mg
Mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
30 Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	<u>20 mg</u>
	425 mg

Beispiel B

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln folgender
5 Zusammensetzung verwenden:

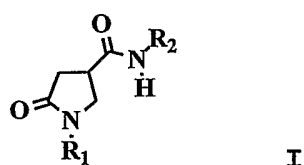
<u>Pro Tablette</u>	
Wirkstoff	100 mg
Maisstärke	20 mg
10 Milchzucker	95 mg
Talk	4.5 mg
Magnesiumstearat	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg

15

Patentansprüche

1. Pyrrolidoncarboxamide der Formel

5

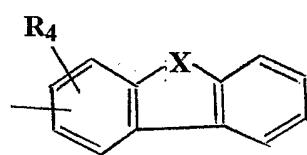


worin

R¹ im Phenylrest gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy,
 10 Dialkylamino, Halogen oder Trifluormethyl mono- oder
 disubstituiertes Phenyl, Benzyl, Phenylethyl oder α -
 Hydroxyphenylethyl; Naphthyl oder Naphthylmethyl;
 Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, 1-Alkylpyrrolidin-2-yl-,
 Pyrrolidino- oder Morpholino-alkyl; oder Cycloalkyl,
 15 welches gegebenenfalls einen ankondensierten
 Benzolring aufweisen kann;

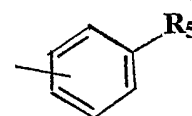
R² einen Rest der Formel

20



(a)

oder



(b)

25 X -CH₂-, -CO-, -O- oder -NR³-;

R³ Wasserstoff oder Alkyl;

R⁴ Wasserstoff oder Alkoxy;

R⁵ Phenyl, Heteroalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkanoyl oder
 -NR⁶R⁷;

30 R⁶ Wasserstoff, Alkyl, Aalkyl, Cycloalkylalkyl oder
 Alkoxy-carbonylalkyl; und

- R⁷ Aryl, Heteroaryl, alkyl, Hydroxyalkyl oder Acyl bedeuten;
- pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von basischen Verbindungen der Formel I, pharmazeutisch verwendbare Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, pharmazeutisch verwendbare Ester von Hydroxy- oder Carboxygruppen enthaltenden Verbindungen der Formel I sowie Hydrate oder Solvate davon.
- 10 2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R¹ Phenyl, 4-Tolyl, 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methyl-5-methoxyphenyl, Benzyl, 2-Phenylethyl, 2-(2-Pyridyl)ethyl, 2-(2-Thienyl)ethyl, 2-Indanyl oder 2-Morpholinoethyl bedeutet.
- 15 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R¹ Cycloheptyl, 2-Hydroxy-2-phenylethyl, 2-Thienylmethyl, 2-Furanylmethyl, 4-Chlorbenzyl, 3-Fluorphenyl, 2,4-Dimethoxybenzyl oder 2-Chlorbenzyl bedeutet.
- 20 4. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R¹ 2-Naphthyl, Naphthalin-1-ylmethyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Pyrrolidin-1-ylethyl, 1-Methylpyrrolidin-2-ylethyl, 4-Isopropylphenyl oder 3,5-Bis-trifluormethylphenyl bedeutet.
- 25 5. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R¹ 2,5-Dimethylphenyl, 2-Isopropylphenyl oder 2-Methyl-5-Methoxyphenyl bedeutet.
- 30 6. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R² Biphenyl-4-yl, 4-Methoxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(2-hydroxyethyl)amino]phenyl, 4-(N-Ethyl-N-

isopropylamino)phenyl, 4-N-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)aminophenyl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Acetylphenyl, 9H-Fluoren-2-yl, 9-Oxo-9H-fluoren-2-yl oder 9-Ethylcarbazol-3-yl bedeutet.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^2 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Ethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Methyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(N-Isobutyl-N-phenyl-amino)-phenyl, 4-(2-Methoxybenzoylamino)-phenyl, 4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)-phenyl, 4-(3-Methyl-butyrylamino)-phenyl, 4-(Cyclopropancarbonyl-amino)-phenyl, 4-(3-Fluorobenzoylamino)-phenyl oder 4-[(Furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl bedeutet

8. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^2 Biphenyl-3-yl, 9H-Fluoren-1-yl, 2-Methoxydibenzofuran-3-yl, 4-(N-Isopropyl-N-phenylamino)phenyl, 4-(N-Benzyl-N-phenylamino)phenyl, 4-Acetylaminophenyl, 4-Benzoylamino)phenyl, 4-Phenylacetylaminophenyl, 4-[(Benzo[1,3]dioxol-5-carbonyl)amino]phenyl oder 4-(4-Methoxybenzoylamino)phenyl bedeutet.

25

9. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^2 9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl, 4-[N-Ethyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-[N-Methyl-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)amino]phenyl, 4-Phenylaminophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-(N-Ethyl-N-isopropylamino)phenyl, 4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-phenylamino)phenyl, 4-(N-Ethyl-N-phenylamino)phenyl, 4-(N-Methyl-N-phenylamino)phenyl oder 2,4-Dimethoxybenzyl bedeutet.

30

10. rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
5 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-diethylamino-phenyl)-amid;
rac. 5-Oxo-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
10 rac. 1-(4-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 5-Oxo-1-thiophen-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-Furan-2-ylmethyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid,
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
20 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-isopropyl-amino)-phenyl]-amid;
rac. 5-Oxo-1-phenethyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. [(4-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethylester;
25 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
30 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-phenyl}-amid;

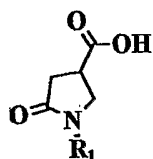
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 5 rac. 1-(2-Chlor-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- 10 rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- 15 rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
- 20 [4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
- 25 [4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
- 30 carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(methyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(4-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;

- rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- 5 rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
10 {4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-
15 dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-
20 phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-biphenyl-4-ylamid;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
25 amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(isopropyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-(4-phenylamino-phenyl)-amid;
- 30 rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;

- rac. 1-(3-Methoxy-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
{4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-
amid;
- rac. 5-Oxo-1-m-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-{4-[(4,6-
5 dimethyl-pyrimidin-2-yl)-methyl-amino]-phenyl}-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-
amid;
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
10 {4-[(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-ethyl-amino]-phenyl}-
amid;
- rac. [(4-{[1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-
3-carbonyl]-amino}-phenyl)-phenyl-amino]-essigsäure-ethyl
ester;
- 15 rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
[4-(cyclopropylmethyl-phenyl-amino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(ethyl-
phenyl-amino)-phenyl]-amid; und
- rac. 1-(2-Isopropyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-
20 [4-(isobutyl-phenyl-amino)phenyl]amid.
11. rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-[4-(2-methoxy-benzoylamino)-phenyl]-amid;
- rac. 1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
25 carbonsäure-[4-(2,2-Dimethyl-propionylamino)phenyl]-amid;
- rac. 1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid;
- rac. 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure-(9-ethyl-9H-
carbazol-3-yl)-amid; und
- 30 rac. 1-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-
carbonsäure-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-amid.

12. rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-ylamino)phenyl]amid; und
rac. 1-(4-Dimethylamino-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)methyl-aminophenyl]amid.
13. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.
- 10
14. Arzneimittel, bestehend aus einer galenischen Darreichungsform, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12.
- 15
15. Verwendung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Vorbeugung oder Behandlung von Arthritis, Diabetes und speziell von Essstörungen und Obesitas bzw. zur Herstellung entsprechender Arzneimittel.
- 20
16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Pyrrolidoncarbonsäure der Formel

25



III

30

worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder ein reaktionsfähiges Derivat davon, mit einem Amin der Formel



IV

5

worin R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, umgesetzt und
 10 erwünschtenfalls ein allfällig erhaltenes Stereoisomerengemisch auftrennt.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I, worin R^2 einen Rest der
 15 Formel (b), R^5 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ und R^7 Acyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung, worin aber R^7 Wasserstoff bedeutet, acyliert und erwünschtenfalls ein allfällig erhaltenes Stereoisomerengemisch auftrennt.

20

18. Eine Verbindung der in Anspruch 16 definierten Formel IV bzw. ein entsprechender Nitro-Vorläufer, ausgewählt aus:

[(4-Nitro-phenyl) -phenyl-amino] -essigsäure-ethylester;
 25 [(4-Amino-phenyl) -phenyl-amino] -essigsäure-ethylester;
 Cyclopropylmethyl- (4-nitro-phenyl) -phenyl-amin;
 N-Cyclopropylmethyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
 Isobutyl- (4-nitro-phenyl) -phenyl-amin;
 N-Isobutyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin;
 30 [(4-Nitro-phenyl) -phenyl-amino] -pentansäure-ethylester;
 [(4-Amino-phenyl) -phenyl-amino] -pentansäure-ethylester;
 Benzyl- (4-nitro-phenyl) -phenyl-amin; und
 N-Benzyl-N-phenyl-phenylen-1,4-diamin.

19. Eine Verbindung der in Anspruch 16 definierten Formel III, ausgewählt aus:

- rac 1-Indan-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- 5 rac. 1-Naphthalin-2-yl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- rac. 1-(5-Methoxy-2-methyl-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- 10 rac. 1-Cycloheptyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- rac. 1-(2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- rac. 5-Oxo-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyrrolidin-3-carbonsäure;
- 15 rac. 1-[2-(1-Methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure; und
- rac. 1-(3-Fluor-phenyl)-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 02/00725

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D409/14 C07D405/14 C07D207/26
 C07D403/12 C07C211/54 C07C211/56 A61K31/4015 A61K31/403
 A61K31/4025 A61P3/04 A61P3/10

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 C07C

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, 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.
Y	WO 01 07409 A (DONALD SAMUEL CRAIG; FOOTE KEVIN (GB); SCHOFIELD PAUL (GB); ASTRAZ) 1 February 2001 (2001-02-01) cited in the application claims 1,4,8-10; examples 15,38,64,102 ---	1-6, 8-11, 13-16,19
Y	WO 01 85714 A (BRITTAIN DAVID ROBERT; DONALD CRAIG SAMUEL (GB); FOOTE KEVIN MICHA) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 1,15,16,18-28; examples 50,56 ---	1-6, 8-11, 13-16,19
A	EP 0 393 607 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 24 October 1990 (1990-10-24) examples 1(1), 7(1), 8(1), 9(1), 10(1), 11(1), 13(1), 14(1), 18(1), 19(1), 20(1), 21(1), 22(1), 23(1), 25(1), 41(1), 67(1), 68(1), 69(1) --- -/--	16,19

 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

17 March 2003

Date of mailing of the international search report

13. 06. 2003

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

Hass, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 02/00725

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 351 733 A (MERCK & CO INC) 10 January 2001 (2001-01-10) page 42, line 12 -page 43, line 6 ---	16,19
A	US 5 281 612 A (NICHOLS JEFFREY B ET AL) 25 January 1994 (1994-01-25) column 5, compound 1 ---	16,19
A	GB 856 452 A (BAYER AG) 14 December 1960 (1960-12-14) -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/CH 02/00725

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0107409	A	01-02-2001	AU 6000900 A	13-02-2001
			WO 0107409 A1	01-02-2001

WO 0185714	A	15-11-2001	AU 5237201 A	20-11-2001
			BR 0110548 A	01-04-2003
			EP 1278739 A1	29-01-2003
			WO 0185714 A1	15-11-2001
			NO 20025286 A	04-11-2002

EP 0393607	A	24-10-1990	DE 69025418 D1	28-03-1996
			DE 69025418 T2	14-11-1996
			DK 393607 T3	18-03-1996
			EP 0393607 A2	24-10-1990
			ES 2087097 T3	16-07-1996
			HU 9500723 A3	28-12-1995
			JP 2657324 B2	24-09-1997
			JP 3275666 A	06-12-1991
			US 5145865 A	08-09-1992
			KR 156741 B1	16-11-1998

GB 2351733	A	10-01-2001	US 6387932 B1	14-05-2002

US 5281612	A	25-01-1994	US 4665079 A	12-05-1987
			US 4638067 A	20-01-1987
			US 4777175 A	11-10-1988
			AT 35987 T	15-08-1988
			AU 562286 B2	04-06-1987
			AU 1869883 A	15-03-1984
			CS 246065 B2	16-10-1986
			DD 216010 A5	28-11-1984
			DE 3377493 D1	01-09-1988
			DK 70094 A	16-06-1994
			DK 171098 B1	03-06-1996
			EP 0106489 A2	25-04-1984
			ES 8502687 A1	16-04-1985
			ES 8600934 A1	16-02-1986
			ES 8505673 A1	01-10-1985
			ES 8506309 A1	01-11-1985
			ES 8506020 A1	16-10-1985
			ES 8506021 A1	16-10-1985
			FI 833151 A ,B,	10-03-1984
			GR 79059 A1	02-10-1984
			HU 196986 B	28-02-1989
			IE 55898 B1	14-02-1991
			IL 69601 A	31-08-1987
			IL 80848 A	30-09-1988
			IL 80849 A	31-10-1988
			JP 7070111 A	14-03-1995
			JP 7080770 B	30-08-1995
			JP 1931602 C	12-05-1995
			JP 4210961 A	03-08-1992
			JP 6062561 B	17-08-1994
			JP 2704984 B2	26-01-1998
			JP 8311061 A	26-11-1996
			JP 7042284 B	10-05-1995
			JP 59067269 A	16-04-1984
			JP 1146880 A	08-06-1989
			KR 8901424 B1	03-05-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 02/00725

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5281612	A	NO 833206 A ,B, NZ 205529 A NZ 213054 A OA 7527 A PH 21530 A PT 77308 A ,B ZA 8306357 A CS 246083 B2 CS 246084 B2 CS 247180 B2 SU 1360584 A3 SU 1321376 A3 SU 1314954 A3 AT 48997 T	12-03-1984 09-05-1986 09-05-1986 31-03-1985 16-11-1987 01-10-1983 25-04-1984 16-10-1986 16-10-1986 18-12-1986 15-12-1987 30-06-1987 30-05-1987 15-01-1990
GB 856452	A	14-12-1960	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D409/14 C07D405/14 C07D207/26
 C07D403/12 C07C211/54 C07C211/56 A61K31/4015 A61K31/403
 A61K31/4025 A61P3/04 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C

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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 07409 A (DONALD SAMUEL CRAIG; FOOTE KEVIN (GB); SCHOFIELD PAUL (GB); ASTRAZ) 1. Februar 2001 (2001-02-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4,8-10; Beispiele 15,38,64,102 ---	1-6, 8-11, 13-16,19
Y	WO 01 85714 A (BRITTAIN DAVID ROBERT; DONALD CRAIG SAMUEL (GB); FOOTE KEVIN MICHA) 15. November 2001 (2001-11-15) Ansprüche 1,15,16,18-28; Beispiele 50,56 ---	1-6, 8-11, 13-16,19
A	EP 0 393 607 A (OTSUKA PHARMA CO LTD) 24. Oktober 1990 (1990-10-24) examples 1(1), 7(1), 8(1), 9(1), 10(1), 11(1), 13(1), 14(1), 18(1), 19(1), 20(1), 21(1), 22(1), 23(1), 25(1), 41(1), 67(1), 68(1), 69(1) ---	16,19
	-/--	



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

17. März 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13. 06. 2003

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

Hass, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 2 351 733 A (MERCK & CO INC) 10. Januar 2001 (2001-01-10) Seite 42, Zeile 12 -Seite 43, Zeile 6 ----	16,19
A	US 5 281 612 A (NICHOLS JEFFREY B ET AL) 25. Januar 1994 (1994-01-25) column 5, compound 1 ----	16,19
A	GB 856 452 A (BAYER AG) 14. Dezember 1960 (1960-12-14) -----	

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-17, 19

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-17,19

Pyrrolidoncarboxamide der Formel I, ihre Verwendung als Arzneimittel, Verfahren zu ihrer Herstellung und Zwischenprodukte der Formel III, enthaltend eine Pyrrolidoncarbonsäure-Struktureinheit.

2. Anspruch : 18 (teilweise)

Aminoverbindungen der Formel IV.

3. Anspruch : 18 (teilweise)

Nitroverbindungen, die den Rest R2 enthalten.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0107409	A	01-02-2001	AU 6000900 A WO 0107409 A1	13-02-2001 01-02-2001
WO 0185714	A	15-11-2001	AU 5237201 A BR 0110548 A EP 1278739 A1 WO 0185714 A1 NO 20025286 A	20-11-2001 01-04-2003 29-01-2003 15-11-2001 04-11-2002
EP 0393607	A	24-10-1990	DE 69025418 D1 DE 69025418 T2 DK 393607 T3 EP 0393607 A2 ES 2087097 T3 HU 9500723 A3 JP 2657324 B2 JP 3275666 A US 5145865 A KR 156741 B1	28-03-1996 14-11-1996 18-03-1996 24-10-1990 16-07-1996 28-12-1995 24-09-1997 06-12-1991 08-09-1992 16-11-1998
GB 2351733	A	10-01-2001	US 6387932 B1	14-05-2002
US 5281612	A	25-01-1994	US 4665079 A US 4638067 A US 4777175 A AT 35987 T AU 562286 B2 AU 1869883 A CS 246065 B2 DD 216010 A5 DE 3377493 D1 DK 70094 A DK 171098 B1 EP 0106489 A2 ES 8502687 A1 ES 8600934 A1 ES 8505673 A1 ES 8506309 A1 ES 8506020 A1 ES 8506021 A1 FI 833151 A ,B, GR 79059 A1 HU 196986 B IE 55898 B1 IL 69601 A IL 80848 A IL 80849 A JP 7070111 A JP 7080770 B JP 1931602 C JP 4210961 A JP 6062561 B JP 2704984 B2 JP 8311061 A JP 7042284 B JP 59067269 A JP 1146880 A KR 8901424 B1	12-05-1987 20-01-1987 11-10-1988 15-08-1988 04-06-1987 15-03-1984 16-10-1986 28-11-1984 01-09-1988 16-06-1994 03-06-1996 25-04-1984 16-04-1985 16-02-1986 01-10-1985 01-11-1985 16-10-1985 16-10-1985 10-03-1984 02-10-1984 28-02-1989 14-02-1991 31-08-1987 30-09-1988 31-10-1988 14-03-1995 30-08-1995 12-05-1995 03-08-1992 17-08-1994 26-01-1998 26-11-1996 10-05-1995 16-04-1984 08-06-1989 03-05-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 02/00725

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5281612	A	NO 833206 A ,B,	12-03-1984
		NZ 205529 A	09-05-1986
		NZ 213054 A	09-05-1986
		OA 7527 A	31-03-1985
		PH 21530 A	16-11-1987
		PT 77308 A ,B	01-10-1983
		ZA 8306357 A	25-04-1984
		CS 246083 B2	16-10-1986
		CS 246084 B2	16-10-1986
		CS 247180 B2	18-12-1986
		SU 1360584 A3	15-12-1987
		SU 1321376 A3	30-06-1987
		SU 1314954 A3	30-05-1987
		AT 48997 T	15-01-1990

GB 856452	A	14-12-1960	KEINE
