



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 38 320 T2 2008.10.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 879 054 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 38 320.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR97/00209**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 904 476.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/028798**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.02.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.08.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.11.1998**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.10.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/425 (2006.01)**

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9601481 07.02.1996 FR

(73) Patentinhaber:

Aventis Pharma S.A., Antony, FR

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BOHME, Andrees, F-75020 Paris, FR;
DUBROEUCQ, Marie-Christine, F-95880
Enghien-les-Bains, FR; FRATTA, Walter, I-09124
Cagliari, IT; GUYON, Claude, F-94100
Saint-Maur-des-Fosses, FR; IMPERATO, Assunta,
F-75014 Paris, FR; MANFRE, Franco, F-94450
Limeil-Brevannes, FR**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON PYROLIDIN-DERIVATEN ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN ZUR
BEHANDLUNG VON DROGENMISSBRAUCH**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

- stellt R_7 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest dar, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
- stellt R_8 einen Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest dar, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
oder aber bilden R_7 und R_8 mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen (O, N), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist,
- stellt R_9 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest dar, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
- stellt R_{10} einen Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest dar, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
oder aber bilden R_9 und R_{10} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen (O, N, S), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist,
- stellt X ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest dar,
- stellt alk einen Alkyl- oder Alkylrest dar,
- stellt alk' einen Hydroxyalkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Alkoxyalkylrest dar.

[0006] In den vorstehenden und den nachstehend noch genannten Definitionen enthalten, wenn nicht anders angegeben, die Reste Alkyl, Alken und Alkoxy und die Alkyl-, Alken- und Alkoxy-Anteile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in einer geraden oder verzweigten Kette, die Acyl-Reste oder -Anteile 2 bis 4 Kohlenstoffatome und die Cycloalkyl-Reste und -Anteile 3 bis 6 Kohlenstoffatome.

[0007] Wenn R_7 und R_8 mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einem Heterocyclus bilden, ist dieser vorzugsweise ein Piperidin-Ring, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkyl-Resten oder einem 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-Ring substituiert ist.

[0008] Wenn R_9 und R_{10} mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einem Heterocyclus bilden, ist dieser vorzugsweise ein Piperidin-, Perhydro-1-azepinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-chinolyl, 1-Pyrrolidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinolyl-, Thiomorpholino- oder 1-Indolyl-Ring, wobei diese Ringe gegebenenfalls mit mindestens einem Alkyl-Rest substituiert sein können.

[0009] Die Verbindungen der Formel (I), die ein oder mehrere asymmetrische Zentren enthalten, weisen isomere Formen auf. Die Racemate und Enantiomere dieser Verbindungen bilden ebenfalls einen Teil der Erfindung.

[0010] Die Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls in Form von Additionssalzen mit einer anorganischen oder organischen Säure vorkommen.

[0011] Die Verbindungen der Formel (I), die einen Carboxy-, Sulfo- oder alk-SO₃H-Rest enthalten, können auch in Form von Metallsalzen oder Additionssalzen mit pharmazeutisch annehmbaren stickstoffhaltigen Basen vorliegen.

[0012] Als Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze können die Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren (wie Acetat, Propionat, Succinat, Benzoat, Fumarat, Maleat, Oxalat, Methansulfonat, Isothionat, Theophyllinacetat, Salicylat, Methylenbis- β -hydroxynaphthoat, Hydrochlorid, Sulfat, Nitrat und Phosphat), Salze mit Alkalimetallen (Natrium, Kalium, Lithium) oder mit Erdalkalimetallen (Calcium, Magnesium), das Ammoniumsalz und die Salze stickstoffhaltiger Basen (Ethanolamin, Trimethylamin, Methylamin, Benzylamin, N-Benzyl- β -phenethylamin, Cholin, Arginin, Leucin, Lysin, N-Methylglucamin) genannt werden.

[0013] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze können unter den Bedingungen hergestellt werden, die in der internationalen Anmeldung WO 93/01167 beschrieben sind.

[0014] Der internationalen Anmeldung WO 93/01167 zufolge zeigen die Verbindungen der Formel (I) interessante pharmakologische Eigenschaften. Diese Verbindungen besitzen eine starke Affinität für die Rezeptoren

von Cholecystokin (CCK) und Gastrin und eignen sich daher zur Behandlung und Verhinderung von Störungen in Verbindung mit CCK und Gastrin im Nervensystem und im Gastrointestinaltrakt.

[0015] Gemäß der internationalen Anmeldung PCT WO 93/01167 können die Verbindungen zur Behandlung oder Verhinderung von Psychosen, Angststörungen, Parkinson-Krankheit, Dyskinesia tarda, Reizdarmsyndrom, akuter Pankreatitis, Geschwüren, Störungen der Darmmotilität, bestimmten CCK-empfindlichen Tumoren sowie als Appetitregler verwendet werden. Diese Verbindungen, die ferner eine potenzierende Wirkung auf die analgetische Aktivität narkotischer und nicht-narkotischer Arzneimittel haben, können eine eigene analgetische Wirkung besitzen. Außerdem modifizieren die Verbindungen, die eine starke Affinität für CCK-Rezeptoren haben, die Gedächtniskapazitäten und können bei Gedächtnisstörungen wirksam sein.

[0016] Die Wirkung der Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung des Missbrauchs von Drogen oder von Substanzen, die Arzneimittelsucht oder einen übermäßigen Gebrauch verursachen, wurde im Test der Selbstverabreichung von Drogen bei Mäusen gemäß dem von A. KUZMIN et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 41, 497–500 (1992) für Morphin und Kokain beschriebenen Protokoll untersucht. In diesem Test wirken die Verbindungen der Formel (I) in Dosen von gleich oder weniger als 100 mg/kg der Selbstverabreichung von Drogen oder von Substanzen, die Arzneimittelsucht oder übermäßigen Gebrauch verursachen (Benzedrin, Kokain, Morphin, Diazepam, Meskalin), entgegen.

[0017] Von besonderem Interesse sind die Verbindungen der Formel (I), in denen R einen Methylenrest, ein Schwefelatom oder einen SO-Rest darstellt, R₁ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellt, R₂ einen Phenyl- oder Alkoxy-carbonylrest darstellt, R₄ und R₅ ein Wasserstoffatom darstellen und R₃ einen Phenylaminorest, dessen Phenylkern mit einem Carboxy-, -alk-COOH-, -S-alk-COOH-, Hydroxyalkyl-, -alk'-COOH- oder -alk-SO₃H-Rest substituiert ist, ihre Racemate und Enantiomere, wenn sie ein oder mehrere asymmetrische Zentren enthalten, und ihre Salze. Ganz besonders interessant sind die Produkte der Formel (I), in denen R₁ und R₂ zueinander in cis-Position stehen.

[0018] Von besonderem Interesse sind die folgenden Verbindungen:

- (2RS,5SR)-1-{2-[3-(3-((RS)-1-Hydroxy-ethyl)-phenyl)-ureido]-acetyl}-5-phenyl-prolinsäure-tert-butylester,
- 2-{3-[3-[2-((2S,5R)-2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenyl}-propionsäure,
- (2RS,5SR)-{3-[3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenylthio}-essigsäure,
- 2-{3-[3-[2-((2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenyl}-propionsäure,
- (R,S)-1-{3-[3-[2-((2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-phenyl-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenyl}-ethansulfonat Kaliumsalz,
- (R,S)-1-{3-[3-[2-((2S,5R)-2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenyl}-ethansulfonat Kaliumsalz,
- (2S,5R)-1-{3-[3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenyl}-methansulfonat Kaliumsalz,
- (2S,5R)-3-[3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-benzoesäure,
- (2RS,5SR)-3-[3-[2-[2-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-fluor-phenyl)-1-pyrrolidinyl]-2-oxo-ethyl]-ureido]-benzoesäure,
- (cis)-3-[3-[2-(2,5-Diphenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-benzoesäure,
- (2RS,5SR)-3-[2-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-5-phenyl-1-pyrrolidinyl]-2-oxo-ureido]-phenylessigsäure,
- (2R,4R)-3-[3-[2-(4-tert-Butoxycarbonyl-2-phenyl-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenylessigsäure,
- (2R,4R)-3-[3-[2-(4-tert-Butoxycarbonyl-2-phenyl-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-benzoesäure,
-
- 2-{3-[3-[2-((1RS,2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-1-oxid-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenyl}-propionsäure,
- (2R,4R)-3-[3-[2-(4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2,3-difluor-phenyl)-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido]-phenylessigsäure,
- (2RS,5SR)-1-{2-[3-[(E)-3-(1-Hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-ureido]-acetyl}-5-phenyl-prolinsäure-tert-butylester,

ihre Racemate und Enantiomere, wenn sie ein oder mehrere asymmetrische Zentren enthalten, und ihre Salze.

[0019] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzes mit einer Säure, im reinen Zustand oder in Form einer Zusammensetzung, in der sie mit jedem anderen pharmazeutisch verträglichen Produkt kombiniert ist, das inert oder physiologisch aktiv sein kann. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können auf oralem, parenteralem, rektalem oder topischem Weg eingesetzt werden.

[0020] Als feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können Tabletten, Pillen, Pulver (Gelatinekapseln, Oblatenkapseln) oder Granulate verwendet werden. In diesen Zusammensetzungen wird der erfindungsgemäße Wirkstoff unter einem Argonstrom mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln, wie Stärke, Cellulose, Saccharose, Laktose oder Siliziumdioxid, gemischt. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen als Verdünnungsmittel umfassen, zum Beispiel ein oder mehrere Gleitmittel, wie Magnesiumstearat oder Talk, einen Farbstoff, einen Überzug (Dragées) oder einen Lack.

[0021] Als flüssige Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung kann man pharmazeutisch annehmbare Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und Elixiere verwenden, die inerte Verdünnungsmittel enthalten, wie Wasser, Ethanol, Glycerin, pflanzliche Öle oder flüssiges Paraffin. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen als Verdünnungsmittel umfassen, z. B. Benetzungsmittel-, Süßstoff-, Verdicker-, Aromastoff- oder Stabilisierungsmittel-Produkte.

[0022] Die sterilen Zusammensetzungen zur parenteralen Verabreichung können vorzugsweise, wässrige oder nichtwässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Vehikel können Wasser, Propylenglykol, ein Polyethylenglykol, pflanzliche Öle, insbesondere Olivenöl, injizierbare organische Ester, z. B. Ethyloleat, oder andere geeignete organische Lösungsmittel eingesetzt werden. Diese Zusammensetzungen können auch Hilfsstoffe enthalten, insbesondere Benetzungsmittel, Isotonisierungsmittel, Emulgatoren, Dispergiermittel und Stabilisatoren. Die Sterilisation kann auf mehrerlei Weise erfolgen, zum Beispiel durch aseptische Filtration, durch Einbringen von Sterilisierungsmitteln in die Zusammensetzung, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen. Sie können auch in Form steriler fester Zusammensetzungen hergestellt werden, die zum Zeitpunkt der Verwendung in sterilem Wasser oder in jedem anderen sterilen injizierbaren Medium aufgelöst werden können.

[0023] Die Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung sind Suppositorien oder Rektalkapseln, die außer dem Wirkstoff Excipienten, wie Kakaobutter, halbsynthetische Glyceride oder Polyethylenglykole enthalten.

[0024] Die Zusammensetzungen zur topischen Verabreichung können zum Beispiel Cremes, Lotionen, Augentropfen, Mundwässer, Nasentropfen oder Aerosole sein.

[0025] Bei der Therapie von Menschen sind die erfindungsgemäßen Arzneimittel besonders zur Behandlung des Missbrauchs von Drogen oder von Substanzen, die Arzneimittelsucht oder übermäßigen Gebrauch verursachen, mit Ausnahme von Alkoholmissbrauch, geeignet.

[0026] Die Dosen hängen von der gewünschten Wirkung, der Dauer der Behandlung und vom verwendeten Verabreichungsweg ab; sie liegen im Allgemeinen zwischen 0,05 g und 1 g täglich auf oralem Weg für einen Erwachsenen, wobei die einzelnen Dosen von 10 mg bis zu 500 mg Wirkstoff reichen.

[0027] Allgemein gesagt, legt der Arzt die geeignete Posologie in Abhängigkeit von dem Alter, dem Gewicht und allen anderen Faktoren fest, die dem zu behandelnden Individuum zu eigen sind.

[0028] Die folgenden Beispiele veranschaulichen erfindungsgemäße Arzneimittel:

BEISPIEL A

[0029] Gemäß der üblichen Technik werden Kapseln, die eine Dosis von 50 mg Wirkstoff enthalten, mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung der Formel (I)	50 mg
Cellulose	18 mg
Lactose	55 mg
kolloidales Siliziumdioxid	1 mg
Natriumcarboxymethylstärke	10 mg
Talk	10 mg
Magnesiumstearat	1 mg

BEISPIEL B

[0030] Gemäß der üblichen Technik werden Tabletten, die eine Dosis von 50 mg Wirkstoff enthalten, mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung der Formel (I)	50 mg
Lactose	104 mg
Cellulose	40 mg
Polyvidon	10 mg
Natriumcarboxymethylstärke	22 mg
Talk	10 mg
Magnesiumstearat	2 mg
kolloidales Siliziumdioxid	2 mg
Gemisch aus Hydroxymethylcellulose, Glycerin, Titanoxid (72-3,5-24,5)	245 mg

q. s. p. 1 fertige Filmtablette hat ein Endgewicht von

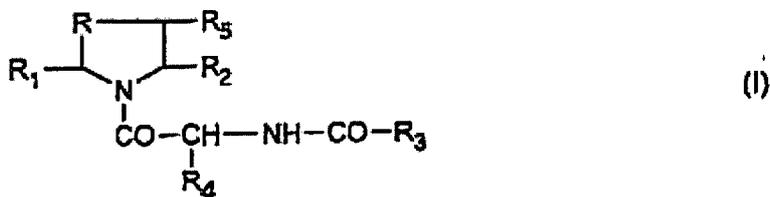
BEISPIEL C

[0031] Es wird eine injizierbare Lösung, die 10 mg Wirkstoff enthält, mit folgender Zusammensetzung hergestellt:

Verbindung der Formel (I)	10 mg
Benzoessäure	80 mg
Benzylalkohol	0,06 cm ³
Natriumbenzoat	80 mg
95%iger Ethanol	0,4 cm ³
Natriumhydroxid	24 mg
Propylenglycol	1,6 cm ³
Wasser	q. s. p. 4 cm ³

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindungen der folgenden Formel (I):



worin

- entweder R einen Methylen-, Ethylen-, SO-, SO₂-, CHOH-Rest oder ein Schwefelatom darstellt, R₁ einen Pyridylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, einen Furylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, einen Thienylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, einen Chinolylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, einen Naphthylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, einen Indolylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, oder einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Alkoxy-carbonyl, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy, und R₅ ein Wasserstoffatom darstellt,
- oder R einen Methylenrest darstellt, R₁ ein Wasserstoffatom darstellt und R₅ einen Phenylrest darstellt,

– oder R einen CHR₆-Rest darstellt, R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,
 – R₂ einen Alkoxy-carbonyl-, Cycloalkoxy-carbonyl-, Cycloalkylalkoxy-carbonyl-, -CONR₉R₁₀- oder Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Resten Alkyl, Alkoxy oder Hydroxy,
 – R₃ einen Phenylrest (gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio), einen Naphthyl-, Indolyl-, Chinolyl-, oder Phenylaminorest darstellt, dessen Phenylkern gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxy, Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Nitro, Amino, Acyl, Cyano, Sulfamoyl, Carbamoyl, Hydroxyiminoalkyl, Alkoxyiminoalkyl, Hydroxyaminocarbonyl, Alkoxyaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl, 5-Tetrazolyl-alkyl, Trifluormethylsulfonamido, Alkylsulfanyl, Mono- oder Polyhydroxyalkyl, Sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H in Form von Salz, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk oder 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl,
 – R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt,
 – R₆ einen Phenylrest darstellt,
 – R₇ ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
 – R₈ einen Alkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
 oder aber R₇ und R₈ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen (O, N), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, bilden,
 – R₉ ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
 – R₁₀ einen Alkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkyl-, Phenylalkyl- oder Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind unter den Halogenatomen und den Resten Alkyl, Alkoxy und Alkylthio,
 oder aber R₉ und R₁₀ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 9 Kohlenstoffatomen und einem oder mehreren Heteroatomen (O, N, S), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Alkylresten substituiert ist, bilden,
 – X ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest darstellt,
 – alk einen Alkyl- oder Alkylenrest darstellt,
 – alk' einen Hydroxyalkyl-, Hydroxyalkylen-, Alkoxyalkyl- oder Alkoxyalkylenrest darstellt, ihrer Racemate und Enantiomere, wenn sie ein oder mehrere asymmetrische Zentren enthalten, und ihrer Salze,
 wobei es sich versteht, dass die Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyreste und die Alkyl-, Alkylen- und Alkoxyteile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten, die Acylreste und -teile 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und die Cycloalkylreste und -teile 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, sowie ihrer Salze und ihrer Racemate und Enantiomere, wenn sie wenigstens ein asymmetrisches Zentrum enthalten, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Missbrauchs von Drogen oder von Substanzen, die Arzneimittelsucht oder einen übermäßigen Gebrauch verursachen, mit Ausnahme von Alkoholmissbrauch, durch Verringerung der Selbstverabreichung besagter Drogen durch den Patienten.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R einen Methylenrest, ein Schwefelatom oder einen SO-Rest darstellt, R₁ einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest darstellt, R₂ einen Phenyl- oder Alkoxy-carbonylrest darstellt, R₄ und R₅ ein Wasserstoffatom darstellen und R₃ einen Phenylaminorest, dessen Phenylkern mit einem Carboxy-, -alk-COOH-, -S-alk-COOH-, Hydroxyalkyl-, -alk'-COOH- oder -alk-SO₃H-Rest substituiert ist, darstellt.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ und R₂ zueinander in cis-Position stehen.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) ausgewählt ist unter:

– (2RS,5SR)-1-{2-[3-(3-((RS)-1-Hydroxy-ethyl)-phenyl)-ureido]-acetyl}-5-phenyl-prolinsäure-tert-butylester,
 – 2-{3-[3-[2-((2S,5R)-2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidiny]-2-oxo-ethyl)-ureido]-phenyl}-propionsäure,

- (2RS,5SR)-{3-{3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenylthio}-essigsäure,
- 2-{3-{3-[2-((2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenyl}-propionsäure,
- (R,S)-1-{3-{3-[2-((2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-phenyl-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenyl}-ethansulfonat Kaliumsalz,
- (R,S)-1-{3-{3-[2-((2S,5R)-2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenyl}-ethansulfonat Kaliumsalz,
- (2S,5R)-1-{3-{3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenyl}-methansulfonat Kaliumsalz,
- (2S,5R)-3-{3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-phenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-benzoesäure,
- (2RS,5SR)-3-{3-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-5-(2-fluor-phenyl)-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-benzoesäure,
- (cis)-3-{3-[2-(2,5-Diphenyl-1-pyrrolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-benzoesäure,
- (2RS,5SR)-3-{2-[2-(2-Hydroxy-phenyl)-5-phenyl-1-pyrrolidinyl]-2-oxo-ureido}-phenylelessigsäure,
- (2R,4R)-3-{3-[2-(4-tert-Butoxycarbonyl-2-phenyl-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenylelessigsäure,
- (2R,4R)-3-{3-[2-(4-tert-Butoxycarbonyl-2-phenyl-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-benzoesäure,
-
- 2-{3-{3-[2-((1RS,2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-1-Oxid-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenyl}-propionsäure,
- (2R,4R)-3-{3-[2-(4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2,3-difluor-phenyl)-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenylelessigsäure,
- (2RS,5SR)-1-{2-{3-[(E)-3-(1-Hydroxyimino-ethyl)-phenyl]-ureido}-acetyl}-5-phenyl-prolinsäure-tert-butylester.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (I) 2-{3-{3-[2-((2R,4R)-4-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-3-thiazolidinyl)-2-oxo-ethyl]-ureido}-phenyl}-propionsäure ist.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Droge ausgewählt ist unter Nikotin, Koffein, einem Benzodiazepin, einem Rauschmittel oder einem Halluzinogen.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Rauschmittel ein Amphetamin, Kokain, ein Cannabinoid, Morphium oder eins seiner Derivate oder ein Opiat ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Halluzinogen LSD, Ecstasy, Meskalin oder Psylocibin ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen