



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 61 130 A1** 2004.07.01

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 61 130.0**

(22) Anmeldetag: **20.12.2002**

(43) Offenlegungstag: **01.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 31/40**

**A61P 15/00, A61P 25/00**

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

(74) Vertreter:  
**Kutzenberger & Wolff, 50668 Köln**

(72) Erfinder:  
**Merla, Beatrix, Dr., 52078 Aachen, DE;**  
**Sundermann, Corinna, Dr., 52066 Aachen, DE;**  
**Jagusch, Utz-Peter, 52066 Aachen, DE;**  
**Englberger, Werner, Dr., 52223 Stolberg, DE;**  
**Hennies, Hagen-Heinrich, Dr., 52152 Simmerath,**  
**DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

**US 59 35 990 A**

**EP 00 38 536 A1**

**WO 01/47 878 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Arzneimittel enthaltend substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel, enthaltend substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel enthaltend substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

[0002] Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

[0003] Klassische Opioide, wie beispielsweise das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam, weisen jedoch unerwünschte Begleiterscheinungen, wie beispielsweise Atemdepression, Erbrechen, Sedierung oder Obstipation, auf. Nach weiteren schmerzhemmenden Mitteln wird weltweit geforscht.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die sich insbesondere zur Bekämpfung von Schmerzen eignen.

[0005] Diese Aufgabe wurde durch die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrol der nachstehenden allgemeinen Formel I gelöst.

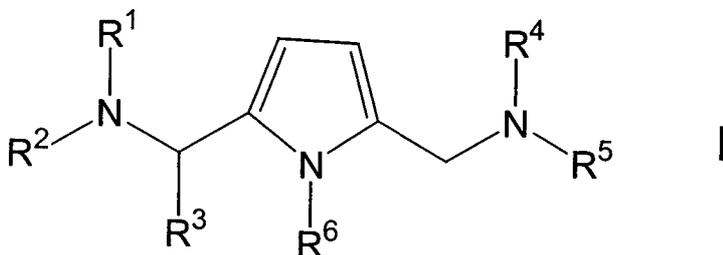
[0006] Es wurde überraschenderweise gefunden, daß die substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der nachstehenden allgemeinen Formel I eine hohe Affinität für den ORL („opioid receptor like“)-1-Rezeptor wie auch für den  $\mu$ -Opioid-Rezeptor aufweisen und sich daher zur Regulation dieser Rezeptoren eignen.

[0007] Ferner führen die substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der nachstehenden allgemeinen Formel I zur Inhibierung des Noradrenalin-Uptakes sowie zur Inhibierung des 5-Hydroxytryptamin-(5-HT)-Uptakes.

[0008] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrol der nachstehenden allgemeinen Formel I zeigen insbesondere eine ausgeprägte Wirksamkeit bei der Bekämpfung von Schmerzen, vorzugsweise chronischen Schmerzen und/oder akuten Schmerzen und/oder neuropathischen Schmerzen.

[0009] Des weiteren eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch zur Behandlung von Entzugerscheinungen, Gedächtnis-Störungen, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Parkinson, Morbus Huntington oder Morbus Alzheimer, Epilepsie, Störungen des kardiovaskulären Systems, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinaler Motilität (Diarrhoe), Harninkontinenz, Anorexie, Pruritus, Depressionen, Tinnitus, sexueller Dysfunktionen, vorzugsweise erektiler Dysfunktionen, Atemwegserkrankungen, oder zur Diurese, zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, vorzugsweise zur Vasodilatation der Arterien, zur Unterdrückung des Miktionsreflexes, zur Anxiolyse, zur Regulation des Elektrolyt-Haushaltes, zur Regulation, vorzugsweise Stimulation, der Nahrungsaufnahme, zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, insbesondere von Morphin, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Beeinflussung der Wirkung von  $\mu$ -Agonisten, insbesondere Morphin.

[0010] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der nachstehenden allgemeinen Formel I



worin

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen über eine ggf. substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht,

R<sup>2</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroa-

ryl-Rest oder für einen über eine ggf. substituierte Alkylengruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, steht, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden, ggf. wenigstens einfach substituierten cycloaliphatischen Rest bilden,

R<sup>3</sup> für einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, eine Estergruppe oder eine Carboxygruppe steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, gleich oder verschieden, für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylengruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest, einen über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylengruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest stehen, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden, ggf. wenigstens einfach substituierten cycloaliphatischen Rest bilden, und

R<sup>6</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylengruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder einen über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylengruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht,

gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0011] Vorzugsweise kommen solche 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I für die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Betracht, in denen R<sup>1</sup> für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen C<sub>1-3</sub>-Rest, besonders bevorzugt für einen Methyl- oder Ethyl-Rest, steht und die Reste R<sup>2</sup> bis R<sup>6</sup> die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0012] Ebenfalls bevorzugt kommen solche 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I für den Einsatz in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln in Betracht, worin R<sup>2</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylengruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen C<sub>1-3</sub>-Rest, besonders bevorzugt für einen Methyl- oder Ethyl-Rest, steht und die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0013] Des Weiteren kommen bevorzugt solche 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I für den Einsatz in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln in Betracht, worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, der ggf. wenigstens ein weiteres

Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S als Ringglied aufweist, vorzugsweise gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten, ggf. Sauerstoff als weiteres Ringglied aufweisenden, fünf- oder sechsgliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, besonders bevorzugt gemeinsam für einen  $(\text{CH}_2)_4$ -,  $(\text{CH}_2)_5$ - oder  $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -Rest stehen, der mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Heterocyclus bildet und jeweils die Reste  $\text{R}^3$  bis  $\text{R}^6$  die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0014] Weiterhin bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel eine oder mehrere substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I, worin  $\text{R}^3$  für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder für eine Arylester-, Heteroarylester- oder Alkylester-Gruppe, vorzugsweise für einen ggf. wenigstens einfach substituierten Phenylrest oder eine Alkylester-Gruppe mit  $\text{C}_{1-3}$ , vorzugsweise mit  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ , im Alkylteil, steht, und die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^4$  bis  $\text{R}^6$  die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0015] Des weiteren sind solche substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln bevorzugt, worin  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$ , gleich oder verschieden, jeweils für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen  $\text{C}_{3-8}$ -Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder für einen über eine ggf. substituierte  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen  $\text{C}_{1-3}$ -Rest, besonders bevorzugt für eine Methyl- oder Ethylgruppe, stehen und die Reste  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^6$  die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0016] Des weiteren kommen bevorzugt solche 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I für den Einsatz in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln in Betracht, worin die Reste  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf-, sechs- oder siebengliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, der ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S als Ringglied aufweist, vorzugsweise gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten, ggf. Sauerstoff als weiteres Ringglied aufweisenden, fünf- oder sechsgliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, besonders bevorzugt gemeinsam für einen  $(\text{CH}_2)_4$ -,  $(\text{CH}_2)_5$ - oder  $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -Rest stehen, der mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Heterocyclus bildet und jeweils die Reste  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^6$  die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0017] Weiterhin bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel ein oder mehrere substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I, worin der Rest  $\text{R}^6$  für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen  $\text{C}_{1-6}$ -Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden, cycloaliphatischen  $\text{C}_{3-8}$ -Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. substituierte  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen  $\text{C}_{1-3}$ -Rest, besonders bevorzugt für eine Methylgruppe, steht, und die Reste  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^5$  die vorstehend genannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren,

insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

[0018] Sofern einer der vorstehend genannten Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> für einen aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest steht, der einfach oder mehrfach substituiert ist, können die Substituenten vorzugsweise ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F und ggf. wenigstens einfach substituiertem Phenyl, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, Hydroxy und OCH<sub>3</sub>. Sofern der Phenylsubstituent selbst einfach oder mehrfach substituiert ist, können dessen Substituenten bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy.

[0019] Sofern die vorstehend genannten Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> eine einfach oder mehrfach substituierte Alkyl-Gruppe aufweisen, können deren Substituenten vorzugsweise ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F und ggf. wenigstens einfach substituiertem Phenyl, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, Hydroxy und OCH<sub>3</sub>. Sofern der Phenylsubstituent selbst einfach oder mehrfach substituiert ist, können dessen Substituenten bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy.

[0020] Weist einer der vorstehend genannten Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> einen einfach oder mehrfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest auf, so können die entsprechenden Substituenten vorzugsweise ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>F, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und ggf. wenigstens einfach substituiertem Phenyl, besonders bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, Hydroxy, OCH<sub>3</sub> und CH<sub>3</sub>. Sofern der Phenylsubstituent selbst einfach oder mehrfach substituiert ist, können dessen Substituenten bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und C<sub>1-6</sub>-Alkoxy.

[0021] Sofern einer der vorstehend genannten Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> für einen cycloaliphatischen Rest mit wenigstens einem Heteroatom oder für einen Heteroarylrest steht, können die Heteroatome, sofern nicht anders angegeben, bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel.

[0022] Ganz besonders bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel wenigstens ein substituiertes 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrol der allgemeinen Formel I ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

[(2-Methoxyphenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin,  
[(2-Methoxyphenyl)-(1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]dimethylamin, Dimethyl-[(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-o-tolyl-methyl]amin,

[(2-Bromphenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin,

[(4-Bromphenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin,

[(4-Fluorphenyl)-(1-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin,

[5-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl]-diethylamin,

1-Methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)piperidin-1-yl-essigsäureethylester,

(1-Methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)morpholin-4-yl-essigsäureethylester,

(5-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)morpholin-4-yl-essigsäureethylester,

(5-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester,

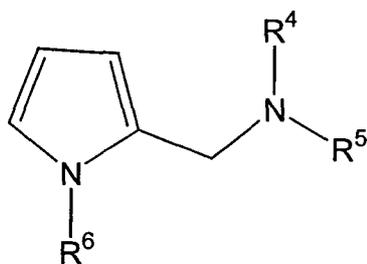
(1-Methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-piperidin-1-yl-essigsäureethylester und

(1-Methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester,

gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

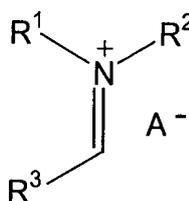
[0023] Die substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I und entsprechende Stereoisomere sowie jeweils die entsprechenden Säuren, Basen, Salze und Solvate sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

[0024] Die substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrolverbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch die Umsetzung von Verbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel II



II,

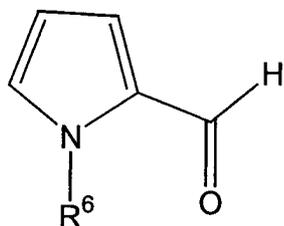
worin die Reste  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die vorstehend genannte Bedeutung haben, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Dimethylformamid (DMF) oder Mischungen aus wenigstens zwei dieser Lösungsmittel, bei Raumtemperatur (ca. 20-25°C) mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Formel III



III,

worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die vorstehend genannte Bedeutung haben und  $A^-$  für ein geeignetes Anion, vorzugsweise für  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  oder  $\text{CF}_3\text{-SO}_3^-$  (Triflat-Anion) steht, zu einer substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrolverbindung der allgemeinen Formel I und ggf. Reinigung und Isolierung nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten.

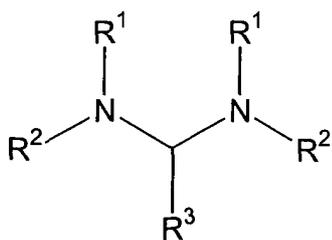
[0025] Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise aus den am Markt käuflich erhältlichen Reagenzien der allgemeinen Formel IV



IV

hergestellt werden, wie z.B. in A.F. Abdel-Magid et al., Journal of Organic Chemistry, 1996, 61, Seiten 3849-3862 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0026] Die Iminiums Salze der allgemeinen Formel III können ebenfalls nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise aus den entsprechenden Aminen der nachstehenden allgemeinen Formel V



V

erhalten, wie beispielsweise in D. Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, Seiten 1999-2021 und N. Risch et al., *Synthesis* 1998, 11, Seiten 1609-1614 beschrieben. Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0027] Auch die Herstellung der Amine der allgemeinen Formel V kann nach literaturbekannten Methoden erfolgen, wie z.B. D. Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* 1988, 71, Seiten 1999-2021 und N. Risch et al., *Synthesis* 1998, 11, Seiten 1609-1614 beschrieben. Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

[0028] Die substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel 1 sowie entsprechende Stereoisomere können sowohl in Form ihrer freien Basen, ihrer freien Säuren wie auch in Form entsprechender Salze isoliert werden.

[0029] Die freien Basen der jeweiligen 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I sowie entsprechender Stereoisomere können beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

[0030] Die freien Basen der jeweiligen 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I sowie entsprechender Stereoisomere können bevorzugt durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten Verbindungen der allgemeinen Formel I oder entsprechender Stereoisomere als freie Basen mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in die entsprechenden Hydrochloride übergeführt werden.

[0031] Die freien Basen der jeweiligen 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I und entsprechender Stereoisomere können ebenfalls mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze übergeführt werden.

[0032] Entsprechend können die freien Säuren der jeweiligen 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I sowie entsprechender Stereoisomere durch Umsetzung mit einer geeigneten Base in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

[0033] Die 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I und entsprechende Stereoisomere können ggf., ebenso wie die entsprechenden Säuren, die entsprechenden Basen oder Salze dieser Verbindungen, auch in Form ihrer Solvate, vorzugsweise ihrer Hydrate, erhalten werden.

[0034] Sofern die substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I nach ihrer Herstellung in Form einer Mischung ihrer Stereoisomeren, vorzugsweise in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielfhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

[0035] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Regulation des ORL („opioid receptor like“-1-Rezeptors, zur Regulation des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors, zur Inhibierung des Noradrenalin-Uptakes oder zur Inhibierung des 5-Hydroxytryptamin-(5-HT)-Uptakes.

[0036] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, vorzugsweise chronischen Schmerzen und/oder akuten Schmerzen und/oder neuropathischen Schmerzen, zur Behandlung von Entzugerscheinungen, Gedächtnis-Störungen, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Parkinson und/oder Morbus Huntington und/oder Morbus Alzheimer, Epilepsie, Störungen des kardiovaskulären Systems, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinaler Motilität (Diarrhoe), Harninkontinenz, Anorexie, Pruritus, Depressionen, Tinnitus, sexueller Dysfunktionen, vorzugsweise erektiler Dysfunktionen, Atemwegserkrankungen, oder zur Diure-

se, zur Unterdrückung des Miktionsreflexes, zur Anxiolyse, zur Regulation des Elektrolyt-Haushaltes, zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, vorzugsweise zur Vasodilatation der Arterien, zur Regulation, vorzugsweise Stimulation, der Nahrungsaufnahme, zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, insbesondere von Morphin, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Beeinflussung der Wirkung von  $\mu$ -Agonisten, insbesondere Morphin.

[0037] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit suspendiert, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

[0038] Neben einem oder mehreren substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrolen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

[0039] Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.

[0040] Substituierte 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen.

[0041] Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die jeweiligen substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, auch verzögert freisetzen.

[0042] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in A.R. Gennaro (Hrsg.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0043] Die an den Patienten zu verabreichende Menge des jeweiligen substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrols der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form des Racemates, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form der Säure oder Base oder in Form des Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form des Solvates, insbesondere des Hydrates, kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0.005 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0.05 bis 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens eines substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrols der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Form seines Racemates, seines reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form seiner Säure oder seiner Base oder in Form seines Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, appliziert.

## Pharmakologische Methoden:

## a) Methode zur Bestimmung der Affinität zu dem ORL-1-Rezeptor

[0044] Die Affinität des jeweiligen substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrols der allgemeinen Formel I zu dem ORL-1-Rezeptor wurde in einem Rezeptorbindungsassay mit  $^3\text{H}$ -Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen bestimmt, wie von Ardati et al. in Mol. Pharmacol., 51, 1997, Seiten 816-824 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0045] Die Konzentration von  $^3\text{N}$ -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0,5 nM. Die Bindungsassays wurden mit jeweils 20  $\mu\text{g}$  Membranprotein je 200  $\mu\text{l}$  Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM  $\text{MgCl}_2$  und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg, Deutschland), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur (ca. 20-25°C) und anschließende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt.

b) Methode zur Bestimmung der Affinität zum humanen  $\mu$ -Opiatrezeptor

[0046] Die Rezeptoraffinität zum humanen  $\mu$ -Opiatrezeptor wird in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu werden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrols mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40  $\mu\text{g}$  Protein pro 250  $\mu\text{l}$  Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen  $\mu$ -Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [ $^3\text{H}$ ]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250  $\mu\text{l}$  für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wird 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 Gew.-% Natriumazid und mit 0,06 Gew.-% bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird zusätzlich 25  $\mu\text{mol/l}$  Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit werden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem  $\beta$ -Counter (Microbeta-Trilux, Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wird die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen  $\mu$ -Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1  $\mu\text{mol/l}$  bestimmt und als Prozent Hemmung der spezifischen Bindung angegeben. Ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel 1 werden  $\text{IC}_{50}$  Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung werden  $K_i$ -Werte für die Prüfsubstanzen erhalten.

## c) Methode zur Bestimmung der Noradrenalin- und der 5HT-Uptake-Inhibierung:

[0047] Für in vitro Studien wurden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert, wie in der Veröffentlichung „The isolation of nerve endings from brain“ von E.G. Gray und V.P. Whittaker, J. Anatomy 96, Seiten 79-88, 1962, beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0048] Das Gewebe (Hypothalamus für die Bestimmung der Noradrenalin-Uptake-Inhibierung und Mark und Pons für die Bestimmung der 5HT-Uptake-Inhibierung) wurde in eisgekühlter 0,32 M Sucrose (100 mg Gewebe/1 mL) in einem Glas-Homogenisierer mit Teflonstößel homogenisiert, indem fünf volle Auf- und Abschlüge bei 840 Umdrehungen/Minute benutzt wurden.

[0049] Das Homogenat wurde bei 4°C für 10 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Nach anschließender Zentrifugierung bei 17000 g für 55 Minuten erhält man die Synaptosomen ( $P_2$ -Fraktion), die in 0,32 M Glucose (0,5 mL/100 mg des ursprünglichen Gewichts) noch einmal suspendiert wurden.

[0050] Der jeweilige Uptake wurde in einer 96-well Mikrotiterplatte gemessen. Das Volumen betrug 250  $\mu\text{l}$  und die Inkubation erfolgte bei Raumtemperatur (ca. 20-25°C) unter  $\text{O}_2$  Atmosphäre.

[0051] Die Inkubationszeit betrug 7,5 Minuten für [ $^3\text{H}$ ]-NA und 5 Minuten für [ $^3\text{H}$ ]-5-HT. Anschließend wurden die 96 Proben durch eine Unifilter GF/B<sup>®</sup> Mikrotiterplatte (Packard) filtriert und mit 200 mL inkubierten Puffer mit Hilfe eines „Brabdel Cell-Harvester MPXRI-96T“ gewaschen. Die Unifilter GF/B Platte wurde bei 55°C 1 h getrocknet. Im Anschluß wurde die Platte mit einem Back seal<sup>®</sup> (Packard) verschlossen und 35  $\mu\text{l}$  Szintillationsflüssigkeit pro Well (Ultima Gold<sup>®</sup>, Packard) versetzt. Nach dem Verschließen mit einem top seal<sup>®</sup> (Packard) wurde, nach der Einstellung des Gleichgewichts (etwa 5 h), die Radioaktivität in einem „Trilux 1450 Microbeta“ (Wallac) bestimmt.

[0052] Folgende Kenndaten wurden für den NA-Transporter ermittelt:

NA-Uptake:  $K_m = 0,32 \pm 0,11 \mu\text{M}$

[0053] Die Menge des bei der vorstehenden Bestimmung eingesetzten Proteins entsprach den aus der Literatur bekannten Werten, wie z.B. in „Protein measurement with the folin phenol reagent“, Lowry et al., J. Biol. Chem., 193, 265-275, 1951 beschrieben. Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann auch der Literatur, beispielsweise aus M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Engelberger, M. Haurand und B. Wilffert (1996) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036, entnommen werden. Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

#### d) Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit im Writhing-Test

[0054] Die Untersuchung der substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel I auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus, modifiziert nach I.C. Hendershot und J. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 durchgeführt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

[0055] Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Verbindungs-dosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der zu untersuchenden Verbindungen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen, Deutschland; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 Gew.-% Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der schmerzinduzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten. Alle Verbindungen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet.

[0056] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

#### Beispiele:

[0057] Die Messung der NMR-Spektren erfolgte auf einem Gerät vom Typ Bruker DPX 300 (für 300 MHz-Spektren) und vom Typ Bruker DRX 600 (für 600 MHz-Spektren).

[0058] Die jeweiligen Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von den üblichen Herstellern erworben.

#### A)

##### Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II:

[0059] Der jeweilige Pyrrolcarbaldehyd (90 mmol) der allgemeinen Formel IV wurde in 600 ml Tetrahydrofuran gelöst und nacheinander mit dem entsprechenden Amin (90 mmol) und Natriumborhydridtriacetat ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) (126 mmol) versetzt. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur (ca. 20-25°C) wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in 500 ml Wasser und 200 ml Diethylether aufgenommen und mit Eisessig (30 ml) auf pH 4-5 eingestellt. Es wurde dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8 eingestellt und fünfmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

[0060] Die nach der vorstehenden allgemeinen Synthesevorschrift hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind in der nachfolgenden Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1:

| Verbindung | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>                  | R <sup>6</sup>  |
|------------|---|---------------------------------|-----------------|
| II-1       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                                 | CH <sub>3</sub> |
| II-2       | N-Methylpiperazinyl   |                                 | CH <sub>3</sub> |
| II-3       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                    |                                 | CH <sub>3</sub> |
| II-4       | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                    |                                 | CH <sub>3</sub> |
| II-5       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                       | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| II-6       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Phenyl                               | H                               | CH <sub>3</sub> |
| II-7       | CH <sub>2</sub> -Phenyl   | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| II-8       | Cyclopropyl   | H                               | CH <sub>3</sub> |
| II-9       | Cyclohexyl  | H                               | CH <sub>3</sub> |
| II-10      | Cyclohexyl  | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| II-11      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -                                    |                                 | CH <sub>3</sub> |
| II-12      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                       | H                               | CH <sub>3</sub> |
| II-13      | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                       | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> |
| II-14      | Allyl   | Allyl                           | CH <sub>3</sub> |
| II-15      | CH <sub>2</sub> -ortho-OCH <sub>3</sub> -<br>Phenyl                   | H                               | CH <sub>3</sub> |

[0061] Die Struktur der Verbindungen II-1 bis II-15 wurde jeweils mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Im folgenden sind die chemischen Verschiebungen einiger ausgewählter Verbindungen wiedergegeben.

## II-2)

## 1-Methyl-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-piperazin

[0062] δ(DMSO, 300 MHz): 2,26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N); 2,30 – 2,59 (m, 8 H, CH<sub>3</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N); 3,37 – 3,48 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-N-); 3,62 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>); 5,97 – 6,02 (m, 2 H, N(CH<sub>3</sub>)-CHCHCHC-); 6,54 – 6,60 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)-CHCHCHC-).

## II-6)

## (1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-phenethyl-amin

[0063] δ(DMSO, 300 MHz): 2,66 – 2,78 (m, 4 H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph); 3,52 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>); 3,63 (s, 2 H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5,85 (s, 2 H, N(CH<sub>3</sub>)-CHCHCHC-); 6,58 (s, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)-CHCHCHC-); 7,13 – 7,32 (m, 5 H, Ph).

## II-7)

## Benzyl-methyl-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin

[0064] δ(DMSO, 300 MHz): 2,11 (s, 3 H, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ph); 3,41 – 3,44 (m, 2 H, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ph); 3,45 – 3,48 (m, 2 H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5,99 – 6,03 (m, 2 H, N(CH<sub>3</sub>)-CHCHCHC-); 6,53 – 6,58 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)-CHCHCHC-); 7,17 – 7,32 (m, 5 H, Ph).

II-8)

## Cyclopropyl-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin

[0065]  $\delta$ (DMSO, 300 MHz): 0,29 – 0,48 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$ ); 1,66 (s, 1 H, NH); 2,12 – 2,22 (m, 1 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$ ); 3,58 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,74 – 3,81 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N}-$ ); 5,99 – 6,04 (m, 2 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,50 – 6,55 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ).

II-10)

## Cyclohexyl-methyl-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin

[0066]  $\delta$ (DMSO, 300 MHz): 1,00 – 1,35 (m, 5 H, NCH( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) $_2$ CH $_2$ ); 1,52 – 1,69 (m, 1 H, NCH( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) $_2$ CH $_2$ ); 1,70 – 1,90 (m, 4 H, NCH( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) $_2$ CH $_2$ ); 2,13 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 2,35 – 2,46 (m, 1 H, NCH( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) $_2$ CH $_2$ ); 3,43 – 3,55 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N}-$ ); 3,61 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 5,92 – 5,97 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 5,98 – 6,03 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,52 – 6,57 (s, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ).

II-11)

## 1-(1-Methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-azepan

[0067]  $\delta$ (DMSO, 300 MHz): 1,52 – 1,65 (m, 8 H, N( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ); 2,51 – 2,60 (m, 4 H, N( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ); 3,49 – 3,52 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N}-$ ); 3,62 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 5,91 – 5,98 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 5,99 – 6,04 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,53 – 6,61 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ).

II-13)

## Butyl-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin

[0068]  $\delta$ (DMSO, 300 MHz): 0,88 (t, 3 H, J = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,23 – 1,37 (m, 2 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 1,38 – 1,52 (m, 2 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,11 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 2,31 (d, 1 H, J = 7,5 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,33 (d, 1 H, J = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,34 – 3,39 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N}-$ ); 3,62 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 5,93 – 5,97 (m, 1 H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ); 5,98 – 6,04 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,52 – 6,58 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ).

II-14)

## Diallyl-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin

[0069]  $\delta$ (DMSO, 300 MHz): 3,01 – 3,06 (m, 4 H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ); 3,44 – 3,50 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N}-$ ); 3,62 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 5,08 – 5,22 (m, 4 H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ); 5,75 – 5,91 (m, 2 H, NCH $_2$ CHCH $_2$ ); 5,96 – 6,03 (m, 2 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,55 – 6,57 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 7,13 – 7,32 (m, 5 H, Ph).

II-15)

## (2-Methoxy-benzyl)-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amin

[0070]  $\delta$ (DMSO, 300 MHz): 2,03 (s, 1 H, NH); 3,60 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 3,67 – 3,73 (m, 2 H,  $-\text{CH}_2\text{-N}-$ ); 3,81 (s, 5 H,  $\text{CH}_2$ -2-OMePh, OMe); 6,00 – 6,05 (m, 2 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,52 – 6,60 (m, 1 H, N( $\text{CH}_3$ )- $-\text{CHCHCHC}-$ ); 6,80 – 6,98 (m, 2 H, 2-OMePh); 7,16 – 7,29 (m, 2 H, 2-OMePh).

[0071] Die für die übrigen Verbindungen II-1, II-3 bis II-5, II-9 und II-12 gefundenen Werte der chemischen Verschiebungen entsprachen den jeweils aus der Literatur bekannten Werten.

B)

Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III:

[0072] Eine Lösung von einem Äquivalent Acetylchlorid in Diethylether wurde langsam unter Rühren zu der

eisgekühlten Lösung bzw. Suspension von einem Äquivalent der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel V getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Es entstand ein Niederschlag, der unter Stickstoff abgesaugt und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Die so erhaltenen Imminiumsalze der allgemeinen Formel III wurden dann ohne jede weitere Aufreinigung eingesetzt.

[0073] Abweichend von dieser Vorschrift wurden die Verbindungen III-7, III-8 und III-9 nicht isoliert, sondern unmittelbar im nachfolgenden Syntheseschritt eingesetzt.

[0074] Die nach der vorstehenden allgemeinen Synthesevorschrift hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind in der nachfolgenden Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2

| Verbindung | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>                   |
|------------|--|-----------------|----------------------------------|
| III-1      | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | ortho-OCH <sub>3</sub> -phenyl   |
| III-2      | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | ortho-Methyl-phenyl              |
| III-3      | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | ortho-Brom-phenyl                |
| III-4      | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | para-Brom-phenyl                 |
| III-5      | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | para-Fluor-phenyl                |
| III-6      | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | Phenyl                           |
| III-7      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -                                   |                 | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| III-8      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - |                 | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |
| III-9      | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -                                   |                 | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |

Beispiele 1–7

C)

Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der Verbindungen gemäß Beispiel 1–7:

[0075] Äquimolare Mengen der jeweiligen Verbindungen der allgemeinen Formel II und III wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN und/oder DMF gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur (ca. 20 bis 25 °C) gerührt. Die so erhaltene Lösung wurde zunächst mit wäßriger Salzsäure angesäuert und nichtbasische Verunreinigungen mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und die jeweilige Beispielverbindung mit Diethylether extrahiert. Die so erhaltene etherische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde die jeweilige Verbindung gemäß Beispiel 1–7 mit Hilfe einer ethanolischen Chlorwasserstoff-Lösung in das entsprechende Dihydrochlorid übergeführt und durch Filtration isoliert. Das so erhaltene Salz wurde anschließend durch Waschen mit Ethanol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Aceton gereinigt.

[0076] Die jeweils zur Herstellung der Beispielverbindungen eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sowie das verwendete Lösungsmittel sind in der nachfolgenden Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3

| Beispiel | Verbindung der<br>allgemeinen Formel<br>II | Iminiumsalz der<br>allgemeinen Formel<br>III | Lösungsmittel  |
|----------|--|--|--|
| 1        | II-3                                       | III-1  | Acetonitril  |
| 2        | II-4                                       | III-1  | Acetonitril  |
| 3        | II-3                                       | III-2  | Dichlormethan  |
| 4        | II-3                                       | III-3  | Dichlormethan  |
| 5        | II-3                                       | III-4  | Dimethylformamid                                     |
| 6        | II-1                                       | III-5  | Gemisch aus<br>Dimethylformamid<br>und Dichlormethan |
| 7        | II-5                                       | III-6  | Dimethylformamid                                     |

[0077] Die Struktur der Verbindungen gemäß den Beispielen 1–7 wurde jeweils mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Die gefundenen chemischen Verschiebungen waren wie folgt:

## Beispiel 1:

[(2-Methoxy-phenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]dimethyl-amin Dihydrochlorid

[0078]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,29 – 1,41 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1,66 – 1,88 (m, 5 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 2,68 (d, 3 H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,27 (d, 3 H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,79 – 2,91 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,27 – 3,35 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,77 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,22 (dd, 2 H,  $J = 5,2$  Hz,  $J = 14,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 4,27 (dd, 2 H,  $J = 4,3$  Hz,  $J = 14,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 5,92 (d, 1 H,  $J = 9,1$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ); 6,38 (d, 1 H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 6,60 (d, 1 H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 7,05 (t, 1 H,  $J = 7,6$  Hz, o-OMePh); 7,10 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz, o-OMePh); 7,37 (t, 1 H,  $J = 7,6$  Hz, o-OMePh); 7,94 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz, o-OMePh); 10,31 (s, 1 H, HCl); 11,06 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 2:

[(2-Methoxy-phenyl)-(1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]dimethyl-amin Dihydrochlorid

[0079]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz) = 1,85 – 1,92 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 1,95 – 2,07 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 2,68 (d, 3 H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,72 (d, 3 H,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,01 – 3,12 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,27 – 3,37 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,78 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,30 (dd, 1 H,  $J = 6,1$  Hz,  $J = 14,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 4,40 (dd, 1 H,  $J = 6,1$  Hz,  $J = 14,4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 5,91 (d, 1 H,  $J = 9,8$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ); 6,38 (d, 1 H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 6,55 (d, 1 H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 7,05 (t, 1 H,  $J = 7,6$  Hz, o-OMePh); 7,11 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz, o-OMePh); 7,38 (t, 1 H,  $J = 7,9$  Hz, o-OMePh); 7,91 (d, 1 H,  $J = 6,8$  Hz, o-OMePh); 10,72 (s, 1 H, HCl); 10,89 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 3:

Dimethyl-[(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-o-tolyl-methyl]-amin Dihydrochlorid

[0080]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,30 – 1,41 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1,64 – 1,90 (m, 5 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 2,41 (s, 3 H,  $\text{PhCH}_3$ ); 2,70 (d, 3 H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,71 (d, 3 H,  $J = 3,8$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,80 – 2,94 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,27 – 3,41 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,88 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,20 – 4,31 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 5,80 (d, 1 H,  $J = 9,0$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ); 6,36 – 6,42 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 6,43 – 6,50 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CCHCHC-}$ ); 7,22 – 7,30 (m, 2 H, o-MePh); 7,31 – 7,38 (m, 1 H, o-MePh); 8,18

(d, 1 H, J = 7,6 Hz, o-MePh); 10,43 (s, 1 H, HCl); 11,26 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 4:

[(2-Bromo-phenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin Dihydrochlorid

[0081]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,31 – 1,40 (m, 1 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,65 – 1,91 (m, 5 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,73 (m, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,80 – 2,95 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,23 – 3,47 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,92 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 4,23 (dd, 1 H, J = 5,6 Hz, J = 14,7 Hz, CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,81 (dd, 1 H, J = 4,1 Hz, J = 14,7 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,90 (d, 1 H, J = 9,1 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,38 – 6,43 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 6,44 – 6,50 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 7,35 (t, 1 H, J = 7,6 Hz, o-BrPh); 7,56 (t, 1 H, J = 7,6 Hz, o-BrPh); 7,70 (d, 1 H, J = 8,3 Hz, o-BrPh); 8,49 (d, 1 H, J = 8,3 Hz, o-BrPh); 10,48 (s, 1 H, HCl); 11,81 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 5:

[(4-Bromo-phenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin Dihydrochlorid

[0082]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,30 – 1,39 (m, 1 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,66 – 1,85 (m, 5 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,63 (d, 3 H, J = 4,5 Hz, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,73 (d, 3 H, J = 4,5 Hz, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,78 – 2,92 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,28 – 3,38 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,72 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 4,23 (dd, 1 H, J = 5,3 Hz, J = 15,1 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,26 (dd, 1 H, J = 4,5 Hz, J = 15,1 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 5,85 (d, 1 H, J = 9,1 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,43 (d, 1 H, J = 3,8 Hz, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 6,84 (d, 1 H, J = 3,8 Hz, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 7,66 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, p-BrPh); 7,76 (d, 2 H, J = 8,3 Hz, p-BrPh); 10,17 (s, 1 H, HCl); 11,46 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 6:

[(4-Fluoro-phenyl)-(1-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-methyl]-dimethylamin Dihydrochlorid

[0083]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 2,45 – 2,56 (m, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 2,62 (d, 3 H, J = 4,5 Hz, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,74 (d, 3 H, J = 4,5 Hz, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,01 – 3,14 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3,22 – 3,37 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3,75 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 3,78 – 3,88 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3,88 – 3,98 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 4,26 – 4,40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 5,85 (d, 1 H, J = 9,1 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,40 – 6,48 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 6,81 – 6,90 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 7,23 – 7,33 (m, 2 H, p-FPh); 7,77 – 7,89 (m, 2 H, p-FPh); 10,99 (s, 1 H, HCl); 11,60 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 7:

[5-(Dimethylamino-phenyl-methyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl]-diethyl-amin Dihydrochlorid

[0084]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,16 – 1,32 (m, 6 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,55 – 2,67 (m, 3 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,67 – 2,79 (m, 3 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,95 – 3,14 (m, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,77 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 4,15 – 4,26 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,26 – 4,36 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,86 (d, 1 H, J = 9,1 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,35 – 6,47 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 6,82 – 6,94 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 7,30 – 7,52 (m, 3 H, Ph); 7,75 – 7,90 (m, 3 H, Ph); 10,50 (s, 1 H, HCl); 11,83 (s, 1 H, HCl).

## Beispiele 8–13

D)

Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der beispielgemäßen Verbindungen 8-13:

[0085] Die jeweilige Verbindung der allgemeinen Formel III wurde gemäß der vorstehenden allgemeinen Synthesevorschrift B), abweichend davon jedoch in Acetonitril, Dichlormethan oder Dimethylformamid, aus dem entsprechenden Aminal der allgemeinen Formel V in situ hergestellt. Anschließend wurde eine äquimolare Menge der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel II zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur (ca. 20–25 °C) gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zunächst mit wässriger Salzsäure-Lösung angesäuert und nichtbasische Verunreinigungen mit Ether extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung schwach basisch gestellt und die jeweilige Verbindung gemäß Beispiel 8–13 mit Diethylther extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> erhielt man das Produkt, das zur weiteren Aufreinigung mit Hilfe von etha-

nolischer HCl-Lösung in das Dihydrochlorid übergeführt wurde. Die Aufreinigung erfolgte durch Waschen mit Ethanol, Ether oder Aceton.

[0086] Die jeweils zur Herstellung der Beispielverbindungen eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sowie das verwendete Lösungsmittel sind in der nachfolgenden Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4:

| Beispiel | Verbindung der<br>allgemeinen Formel<br>II | Iminiumsalz der<br>allgemeinen Formel<br>III | Lösungsmittel    |
|----------|--|--|------------------|
| 8        | II-3                                       | III-7  | Dichlormethan    |
| 9        | II-3                                       | III-8  | Acetonitril      |
| 10       | II-5                                       | III-8  | Acetonitril      |
| 11       | II-5                                       | III-9  | Dimethylformamid |
| 12       | II-1                                       | III-7  | Dimethylformamid |
| 13       | II-1                                       | III-9  | Dimethylformamid |

[0087] Die Struktur der Verbindungen gemäß den Beispielen 8–13 wurde jeweils mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt. Die gefundenen chemischen Verschiebungen waren wie folgt:

## Beispiel 8:

(1-Methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-piperidin-1-yl-essigsäureethylester Dihydrochlorid

[0088]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,19 (t, 3 H, J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1,29 – 1,42 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,65 – 1,97 (m, 10 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,78 – 2,98 (m, 3 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,02 – 3,10 (m, 1 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,26 – 3,39 (m, 3 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,51 – 3,62 (m, 1 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,84 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 4,18 – 4,37 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 5,55 (d, 1 H, J = 6,8 Hz, CHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,35 – 6,40 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 6,44 – 6,51 (m, 1 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 10,50 (s, 1 H, HCl); 11,83 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 9:

(1-Methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)-morpholin-4-yl-essigsäureethylester Dihydrochlorid

[0089]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz) = 1,20 (t, 3 H, J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 1,30 -1,42 (m, 1 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,66 – 1,95 (m, 5 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2,77 – 3,15 (m, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 3,26 – 3,41 (m, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3,71 – 4,06 (m, 4 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3,83 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 4,16 – 4,37 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>); 5,42 – 5,77 (br. s, 1 H, CHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,20 – 6,54 (m, 2 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 10,79 (s, 1 H, HCl); 11,37 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 10:

(5-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-morpholin-4-yl-essigsäureethylester Dihydrochlorid

[0090]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,12 – 1,43 (m, 9 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,81 – 4,52 (m, 19 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, NCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,60 – 5,86 (br. s, 1 H, CHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,26 – 6,59 (m, 2 H, N(CH<sub>3</sub>)]-CCHCHC-[]); 10,89 (s, 1 H, HCl); 11,54 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 11:

(5-Diethylaminomethyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester Dihydrochlorid

[0091]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,18 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 1,26 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ); 1,30 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{N}(\text{CN}_2\text{CH}_3)_2$ ); 1,79 – 2,09 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$ ); 2,95 – 3,23 (m, 6 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,28 – 3,41 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 3,86 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 4,18 – 4,43 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CN}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 5,76 – 5,85 (m, 1 H,  $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,41 – 6,51 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)]\text{-CCHCHC-}$ ]; 10,83 (s, 1 H, HCl); 11,38 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 12:

(1-Methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-piperidin-1-yl-essigsäureethylester Dihydrochlorid

[0092]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,19 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 1,29 – 1,41 (m,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1,63 – 1,97 (m, 5 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $\text{N}(\text{CN}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 2,76 – 2,88 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,04 – 3,21 (m, 3 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 3,23 – 3,61 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 3,84 – 4,02 (m, 7 H,  $\text{NCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 4,13 – 4,49 (m, 4 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 5,58 (d, 1 H,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,36 – 6,42 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)]\text{-CCHCHC-}$ ]; 6,49 – 6,54 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)]\text{-CCHCHC-}$ ]; 10,57 (s, 1 H, HCl); 11,74 (s, 1 H, HCl).

## Beispiel 13:

(1-Methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester Dihydrochlorid

[0093]  $\delta$  (DMSO, 600 MHz): 1,18 (t, 3 H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 1,78 – 2,13 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ); 2,96 – 3,38 (m, 8 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 3,86 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,90 – 4,00 (m, 4 H,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 4,17 – 4,29 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 4,30 – 4,46 (m, 2 H,  $\text{CN}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ); 5,80 (d, 1 H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,44 – 6,53 (m, 2 H,  $\text{N}(\text{CH}_3)]\text{-CCHCHC-}$ ]; 11,37 (s, 1 H, HCl); 11,63 (s, 1 H, HCl).

## Pharmakologische Untersuchungen

## a) Affinität zum ORL-1-Rezeptor

[0094] Die Affinität der substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole zu dem ORL-1-Rezeptor wurde wie vorstehend ausgeführt bestimmt. Der Wert für eine ausgewählte Verbindung ist in der nachfolgenden Tabelle 5 wiedergegeben:

Tabelle 5:

| Verbindung<br>gemäß<br>Beispiel | ORL1-human Inhibierung [%] | ORL1-human $K_i$ [ $\mu\text{M}$ ] |
|---------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| 7                               | 42                         | 0,42                               |

b)  $\mu$ -Affinität

[0095] Die Affinität der der substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole zum  $\mu$ -Opioid-Rezeptor wurde wie vorstehend beschrieben bestimmt. Der Wert für einige ausgewählte Verbindungen ist in der nachfolgenden Tabelle 6 wiedergegeben:

Tabelle 6:

| Verbindung<br>gemäß<br>Beispiel | ORm-human Nal<br>Inhibierung [%] | ORm-human Nal<br>Ki [ $\mu$ M] |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 2                               | 25                               | *                              |
| 5                               | 52                               | 0,86                           |
| 6                               | 21                               | 0,5                            |
| 7                               | 50                               | *                              |
| 8                               | 69                               | 0,22                           |
| 10                              | 84                               | 0,07                           |

\* nicht bestimmt

c1) 5-HT-Uptake-Inhibierung

[0096] Die 5-HT-Uptake-Inhibierung der substituierten 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrole wurde wie vorstehend beschrieben bestimmt. Die Werte für einige ausgewählte Verbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle 7 wiedergegeben:

Tabelle 7:

| Verbindung<br>gemäß<br>Beispiel | Uptake 5-HT-Ratte Inhibierung<br>[%]<br>Conc. 10 |
|---------------------------------|--|
| 1                               | 77   |
| 2                               | 76   |
| 3                               | 30   |
| 4                               | 57   |
| 5                               | 39   |
| 6                               | 53   |
| 7                               | 44   |
| 9                               | 26   |
| 10                              | 28   |
| 13                              | 28   |

## c2) Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (Noradrenalin-Uptakehemmung)

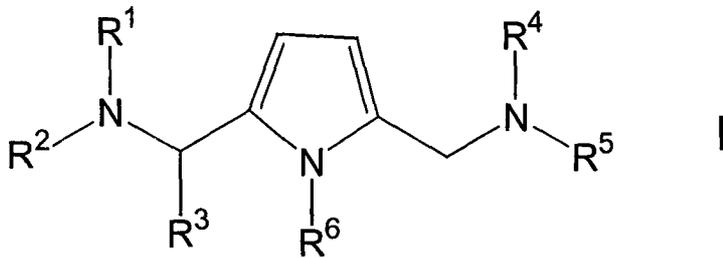
[0097] Die Noradrenalin-Uptake-Inhibierung der substituierten 2,5-Diaminomethyl-1Hpyrrole wie vorstehend beschrieben bestimmt. Die Werte für einige ausgewählte Verbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle 8 wiedergegeben:

Tabelle 8:

| Verbindung<br>gemäß<br>Beispiel | Uptake Noradrenalin-Ratte Inhibierung<br>[%], Conc. 10 |
|---------------------------------|--|
| 1                               | 63   |
| 2                               | 65   |
| 5                               | 91   |
| 6                               | 42   |
| 7                               | 52   |
| 8                               | 33   |

## Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes 2,5-Diaminomethyl-1Hpyrrol der allgemeinen Formel I,



worin

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder einen über eine ggf. substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht,

R<sup>2</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder einen über eine ggf. substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht, oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden, ggf. wenigstens einfach substituierten cycloaliphatischen Rest bilden,

R<sup>3</sup> für einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest, eine Estergruppe oder eine Carboxygruppe steht,

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, gleich oder verschieden, für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder einen über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest stehen, oder

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom als Ringglied aufweisenden, ggf. wenigstens einfach substituierten cycloaliphatischen Rest bilden, und

R<sup>6</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder einen über eine ggf. wenigstens einfach substituierte Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten Aryl- oder Heteroarylrest steht, gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder jeweils in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen

C<sub>1-3</sub>-Rest, besonders bevorzugt für einen Methyl- oder Ethyl-Rest, steht.

3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen C<sub>1-3</sub>-Rest, besonders bevorzugt für einen Methyl- oder Ethyl-Rest, steht.

4. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten fünf- oder sechsgliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, der ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S als Ringglied aufweist, vorzugsweise gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten, ggf. Sauerstoff als weiteres Ringglied aufweisenden, fünf- oder sechsgliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, besonders bevorzugt gemeinsam für einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- oder (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Rest stehen, der mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Heterocyclus bildet

5. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für einen unsubstituierten oder wenigstens einfach substituierten fünf- oder sechsgliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder für eine Arylester, Heteroarylester oder Alkylester-Gruppe, vorzugsweise für einen ggf. wenigstens einfach substituierten Phenylrest oder eine Alkylester-Gruppe mit C<sub>1-3</sub>, vorzugsweise mit C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, im Alkylteil, steht.

6. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, gleich oder verschieden, jeweils für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen C<sub>1-3</sub>-Rest, besonders bevorzugt für einen Methyl- oder Ethyl-Rest, stehen.

7. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, der ggf. wenigstens ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus N, O und S als Ringglied aufweist, vorzugsweise gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen gesättigten, ggf. Sauerstoff als weiteres Ringglied aufweisenden, fünf- oder sechsgliedrigen cycloaliphatischen Rest bilden, besonders bevorzugt gemeinsam für einen (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- oder (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Rest stehen, der mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen Heterocyclus bildet.

8. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R<sup>6</sup> für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Rest, einen ggf. über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, gesättigten oder ungesättigten, ggf. wenigstens einfach substituierten, ggf. wenigstens ein Heteroatom als Ringglied aufweisenden, cycloaliphatischen C<sub>3-8</sub>-Rest, einen ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest oder einen über eine ggf. wenigstens einfach substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylen-Gruppe gebundenen, ggf. wenigstens einfach substituierten, 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest, vorzugsweise für einen linearen oder verzweigten, gesättigten aliphatischen C<sub>1-3</sub>-Rest, besonders bevorzugt für eine Methylgruppe, steht.

9. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 enthaltend wenigstens ein 2,5-Diaminomethyl-1H-pyrrrol ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus [(2-Methoxyphenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1 H-pyrrrol-2-yl)-methyl]dimethylamin,

[(2-Methoxyphenyl)-(1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)methyl]dimethylamin,  
 Dimethyl-[(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1 N-pyrrol-2-yl)-o-tolyl-methyl]amin,  
 [(2-Bromphenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1 N-pyrrol-2-yl)-methyl]dimethylamin,  
 [(4-Bromphenyl)-(1-methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)-methyl]dimethylamin,  
 [(4-Fluorphenyl)-(1-methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)methyl]dimethylamin,  
 [5-(Dimethylaminophenylmethyl)-1-methyl-1 H-pyrrol-2-ylmethyl]-diethylamin,  
 1-Methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1H-pyrrol-2-yl)piperidin-1-yl-essigsäureethylester,  
 (1-Methyl-5-piperidin-1-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)morpholin-4-ylessigsäureethylester,  
 (5-Diethylaminomethyl-1-methyl-1 H-pyrrol-2-yl)morpholin-4-ylessigsäureethylester,  
 (5-Diethylaminomethyl-1-methyl-1 H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester,  
 (1-Methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)-piperidin-1-yl-essigsäureethylester und  
 (1-Methyl-5-morpholin-4-ylmethyl-1 H-pyrrol-2-yl)-pyrrolidin-1-ylessigsäureethylester,  
 gegebenenfalls in Form ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, ihrer  
 Racemate oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastere-  
 omeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in  
 Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbeson-  
 dere der Hydrate.

10. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Bekämpfung von Schmerzen.
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 zur Bekämpfung von chronischen Schmerzen.
12. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 zur Bekämpfung von akuten Schmerzen.
13. Arzneimittel gemäß Anspruch 10 zur Bekämpfung von neuropathischen Schmerzen.
14. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Entzugserscheinungen.
15. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Gedächtnis-Störungen.
16. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Parkinson, Morbus Huntington und/oder Morbus Alzheimer.
17. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Epilepsie.
18. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Diurese.
19. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung kardiovaskulärer Störungen.
20. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Wasserspeicher-Krankheiten.
21. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von intestinaler Motilität (Diarrhoe).
22. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Unterdrückung des Miktionsreflexes.
23. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Harninkontinenz.
24. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Anorexie.
25. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Pruritus.
26. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Depressionen.
27. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Anxiolyse.

28. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Regulation des Elektrolyt-Haushaltes.
29. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, vorzugsweise zur Vasodilatation der Arterien.
30. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Regulation, insbesondere Stimulation, der Nahrungsaufnahme.
31. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, insbesondere von Morphinen.
32. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Modulation der Bewegungsaktivität.
33. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems.
34. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Tinnitus.
35. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von sexuellen Dysfunktionen, vorzugsweise erektiler Dysfunktion.
36. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
37. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Regulation des ORL-1-Rezeptors.
38. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Inhibierung des Noradrenalin-Uptakes.
39. Arzneimittel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Inhibierung des 5-Hydroxytryptamin-(5-HT)-Uptakes.
40. Verwendung wenigstens eines substituierten 2,5-Diaminomethyl-1 H-pyrrols gemäß den Ansprüchen 1–9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, vorzugsweise zur Bekämpfung von akuten Schmerzen und/oder chronischen Schmerzen und/oder neuropathischen Schmerzen.
41. Verwendung wenigstens eines substituierten 2,5-Diaminomethyl-1 H-pyrrols gemäß den Ansprüchen 1–9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzugserscheinungen, Gedächtnis-Störungen, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Parkinson, Morbus Huntington oder Morbus Alzheimer, Epilepsie, kardiovaskulärer Störungen, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinaler Motilität (Diarrhoe), Harninkontinenz, Anorexie, Tinnitus, Pruritus, Depressionen, sexueller Dysfunktionen, vorzugsweise erektiler Dysfunktion, Atemwegserkrankungen, oder zur Anxiolyse, zur Diurese, zur Unterdrückung des Miktionsreflexes, zur Regulation, vorzugsweise Stimulation, der Nahrungsaufnahme, zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, vorzugsweise von Morphin, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, vorzugsweise zur Vasodilatation der Arterien, zur Regulation des ORL-1-Rezeptors, zur Inhibierung des Noradrenalin-Uptakes oder zur Inhibierung des 5-Hydroxytryptamin-(5-HT)-Uptakes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen