

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/072550 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 211/48**,
211/52, A61K 31/451

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02723

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. März 2002 (13.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 12 198.9 14. März 2001 (14.03.2001) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SATTLIGGER,**
Michael [DE/DE]; Orchideenweg 27, 53123 Bonn (DE).
REISSMÜLLER, Elke [DE/DE]; Astastrasse 36, 33617
Bielefeld (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

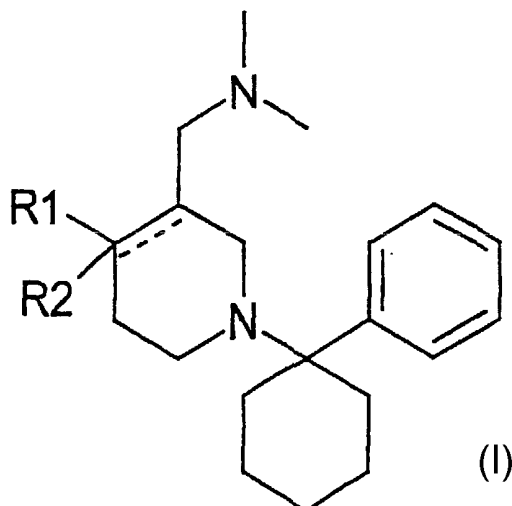
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

(54) Title: SUBSTITUTED DIMETHYL-[1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL)-PIPERIDIN-3-YL METHYL]-AMINES AND THE
USE OF THE SAME AS ANALGESICS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE DIMETHYL-1-(1-PHENYL-CYCLOHEXYL)-PIPERIDIN-3-YLMETHYL-AMINE
UND VERWENDUNG ALS ANALGETIKA



(57) Abstract: The invention relates to substituted
dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-yl
methyl]-amines, a method for the production thereof,
pharmaceuticals containing said compounds and the use of
said substances for producing pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte
Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylme-
thyl]-amine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel
enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser
Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 02/072550 A1

**Substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-
amine**

Die Erfindung betrifft substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Stoffe zur Herstellung von Arzneimitteln.

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 nicht chronischer 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. So sind beispielsweise aus J. Med. Chem. 1981, 24, 496–499 und Arzneim.-Forsch./Drug Res. 44 (II), Nr. 10 (1994), 1141 - 1144 Phencyclidin-Derivate mit analgetischer Wirkung bekannt.

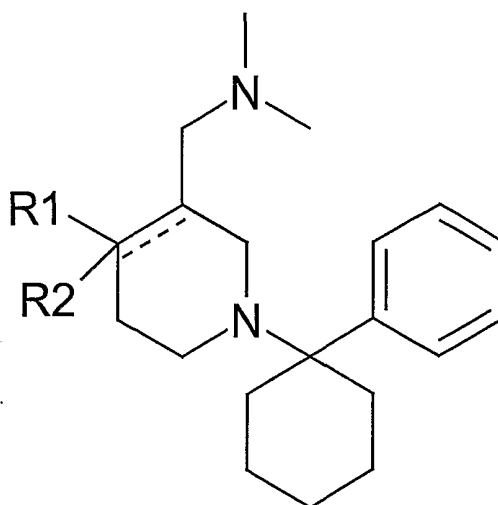
Klassische Opioide, wie z.B. das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, sowie eine Toleranzentwicklung auf. Sie sind außerdem bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, wie sie insbesondere bei Tumorpatienten häufig auftreten, weniger wirksam.

Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol – nimmt unter den zentral wirksamen Analgetika eine Sonderstellung ein, da dieser Wirkstoff eine starke Schmerzhemmung ohne die für Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft. (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 267, 33 (1993)).

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in dem zur Verfügung stellen von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zu der Behandlung von starken Schmerzen, insbesondere zu der Behandlung von chronischen und neuropathischen Schmerzen, eignen. Darüber hinaus sollten diese Wirkstoffe möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression, Obstipation aufweisen.

Erfindungsgemäß wird dies durch substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I erreicht, wobei diese Verbindungen eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I



I

5 worin

R1 = H, C₁₋₁₂-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), Vinyl,
Phenyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt,
unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH und/oder
CF₃),

10

Benzyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt,
unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH und/oder
CF₃),

15

Phenethyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl
(verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe,
OH und/oder CF₃) oder

20

Naphthyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt,
unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH
und/oder CF₃), und

R2 = H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH, CF₃ oder
Bindung zur Doppelbindung,

und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

- 5 Besonders bevorzugt sind folgende substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine:

3-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

10

3-Dimethylaminomethyl-4-ethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

3-Dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-4-vinyl-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

15

4-Butyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

- 20 3-Dimethylaminomethyl-4-octyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol oder
das entsprechende Dihydrochlorid

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid

25

3-Dimethylaminomethyl-4-(2-fluoro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid

4-(3-Chloro-phenyl)-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid

30

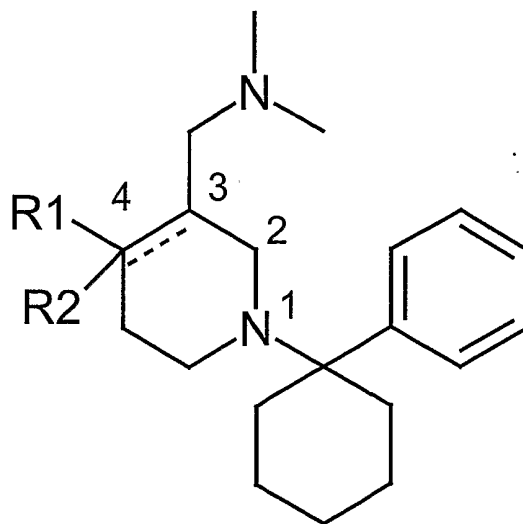
4-Benzyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

3-Dimethylaminomethyl-4-phenethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

- 5 3-Dimethylaminomethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung
von Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-aminen der
10 allgemeinen Formel I, die in R1 und R2 unterschiedlich substituiert sein
können. Wenn entweder nur R1 oder R2 vorhanden ist, befindet sich eine
Doppelbindung im Piperidinring zwischen Position 3 und 4.

15

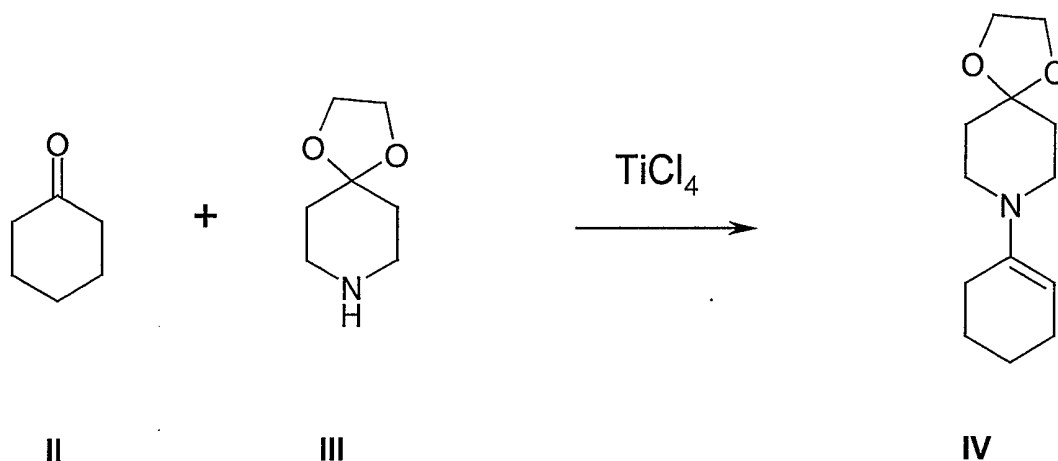


20

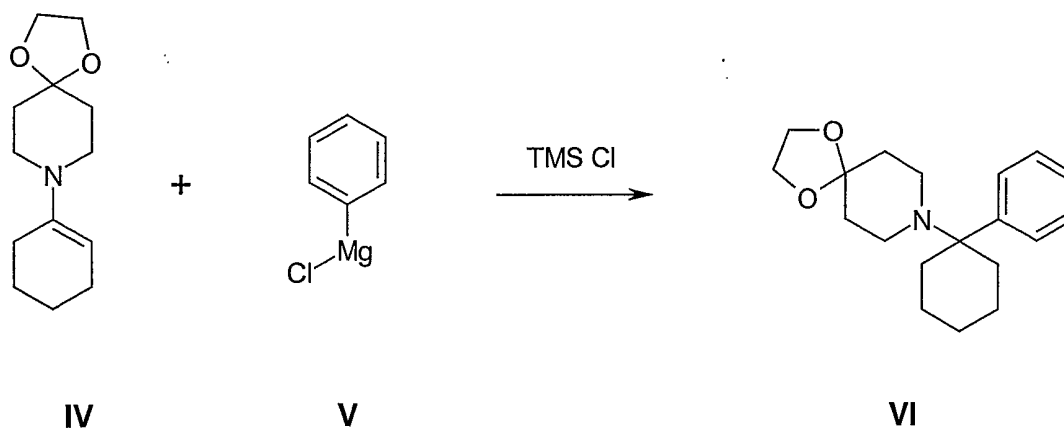
I

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt in folgenden Schritten:

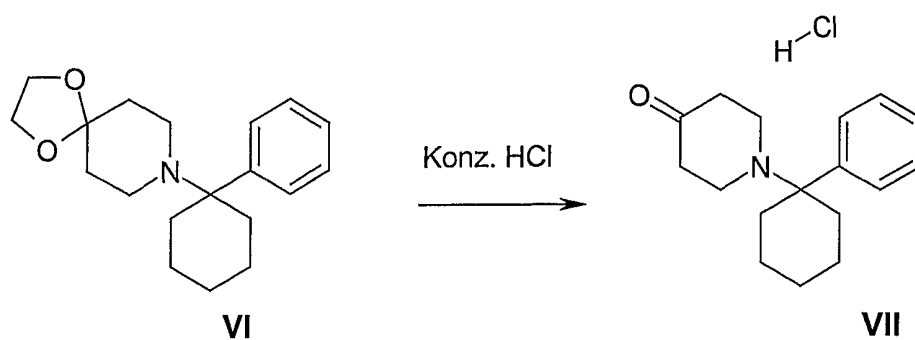
- 5 Aus Cyclohexanon **II** und 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decan **III** wird das Enamin **IV** gebildet.



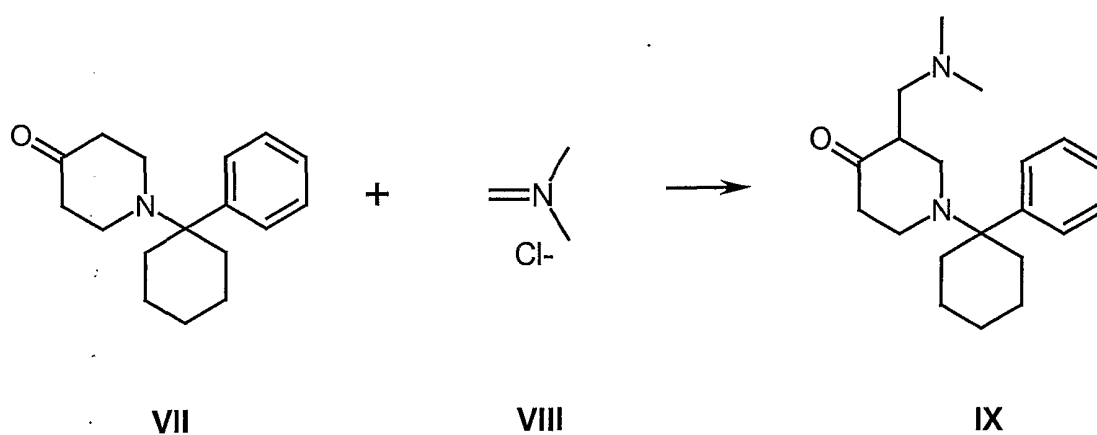
- 10 Das Enamin **IV** wird direkt weiter mit Phenylmagnesiumchlorid **V** zum Amin **VI** umgesetzt:



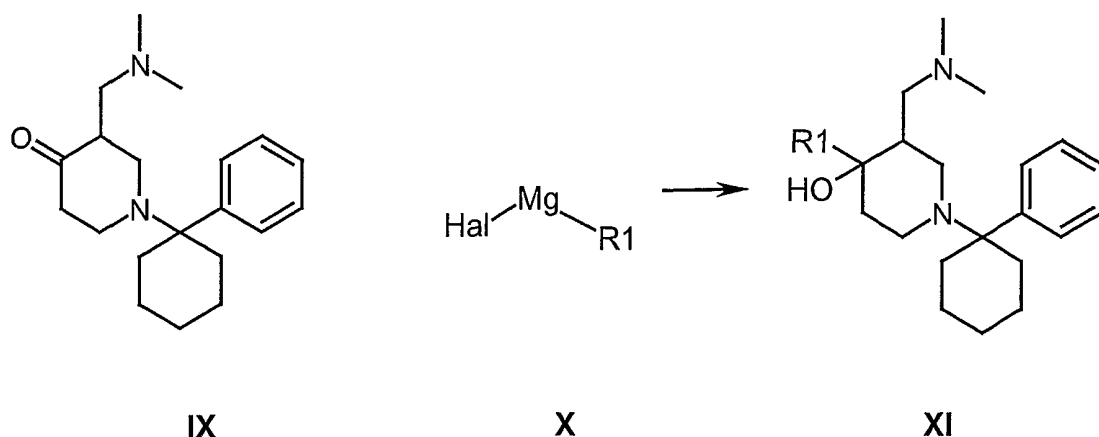
- 15 Das Amin **VI** wird in einem weiteren Schritt hydrolysiert und **VII** als Hydrochlorid gefällt.



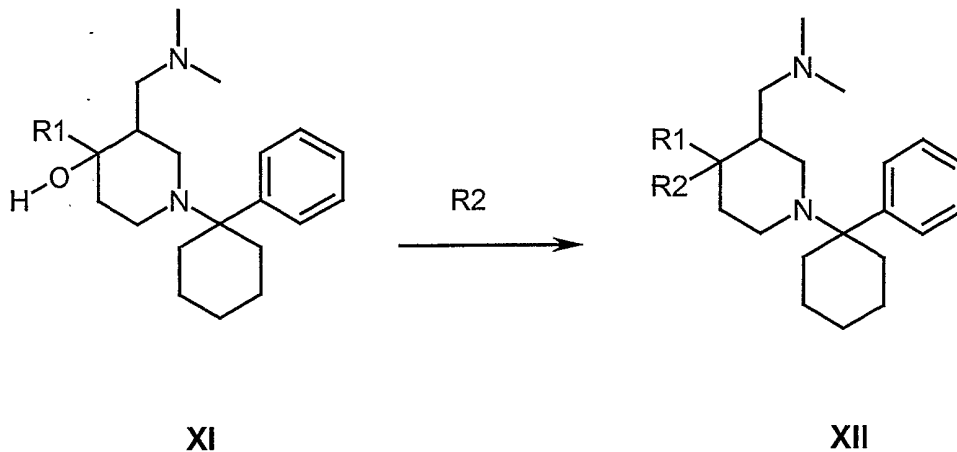
- 5 Dieses Hydrochlorid **VII** wird mit einer Variante des Eschenmosersalzes **VIII** weiter zur Mannichbase **IX** umgesetzt.



- 10 Dann erfolgt die Umsetzung mit einem Grignardreagenz **X** zu den Produkten **XI**.



Die Verbindungen der allgemeinen Formel **XI** lassen sich weiter mit einer
 5 Reihe Reagenzien, die den oben definierten Rest R2 einbringen,
 insbesondere Halogenkohlenwasserstoffen, Ethern, Estern, Harnstoffen,
 Amiden, Carbonaten und verwandten Verbindungen zu den Verbindungen
XII umsetzen.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich mit Bernsteinsäure,
 15 Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure,
 Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in an sich bekannter Weise in
 ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem
 Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether,
 Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur

Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in Methylethylketon.

5 Die erfindungsgemäßen substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amin der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren enthalten.

15 Bevorzugt enthalten sind dabei Enantiomerengemische des Wirkstoffs in nicht äquimolaren Mengen, wobei eines der Enantiomeren einen relativen Anteil von 5 bis 45 Massenprozent an dem Gemisch aufweist.

20 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich zur Bekämpfung von Schmerzen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amin der allgemeinen Formel I und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch
25 verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.

30 Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amin der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe, sowie die

einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 50 bis 500 mg/kg wenigstens eines Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amins der allgemeinen Formel I appliziert.

Beispiele

Allgemeine Bemerkungen

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

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

- 10 Alle Schmelztemperaturen sind unkorrigiert.

Soweit nicht anders angegeben, wurde Petrolether mit dem Siedebereich von 50 bis 70 °C, benutzt. Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

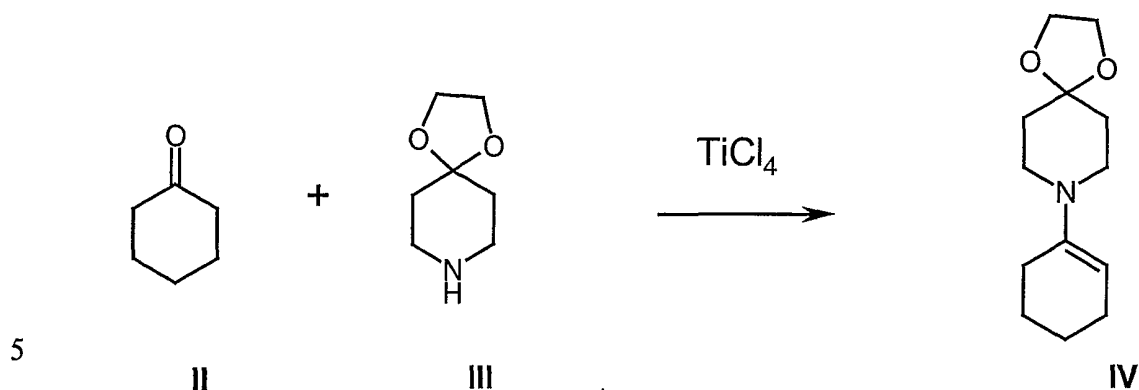
- 15 Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0,040 bis 0,063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

- Die dünn-schicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt,
20 durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

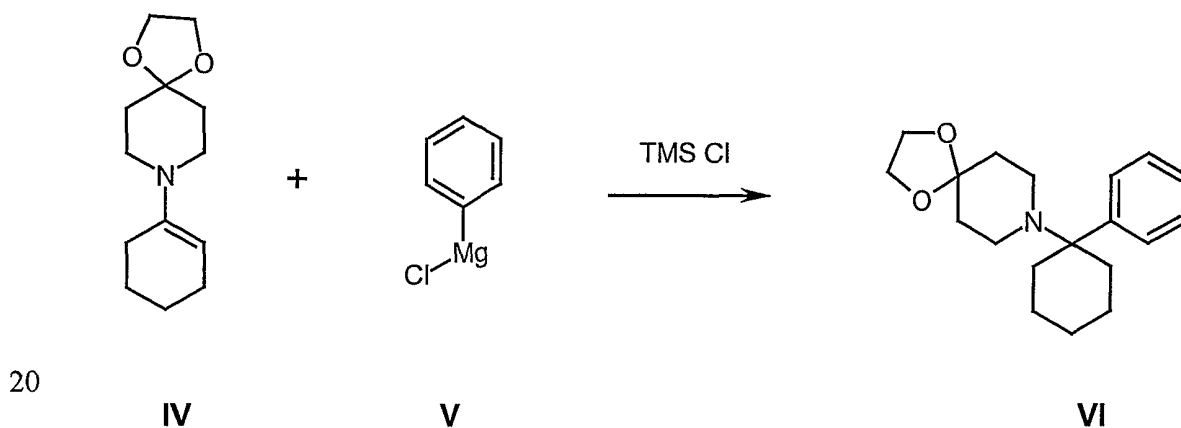
- 25 **Beispiel 1**

3-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
Dihydrochlorid **(1)**

1. Stufe

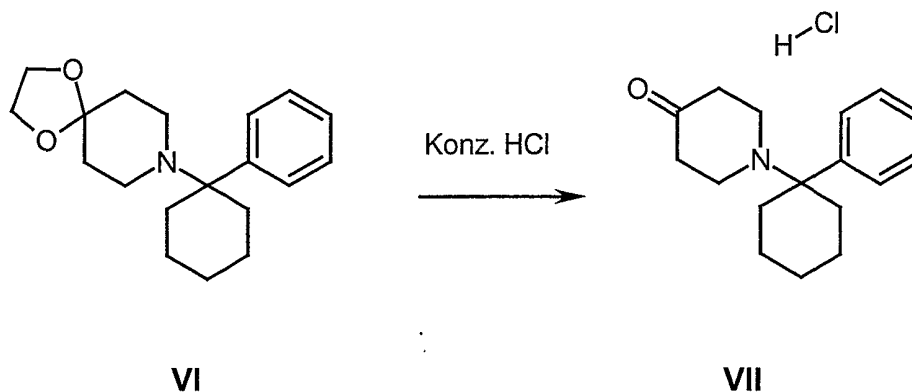
10 Zur Darstellung von 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan IV wurden 54 ml (0,5 mol) Cyclohexanon mit 200 ml (1,5 mol) 1,4-Dioxa-8-aza-spiro [4.5]decane III in 0,5 l Diethylether gelöst und eine halbe Stunde gerührt. Dann wurden 31 ml Titantetrachlorid in 0,5 l n-Hexan bei 0°C innerhalb von 60 min zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz langsam auf 20 °C erwärmt und 24 h nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und verworfen. Das Filtrat wurde eingeeengt und direkt weiter umgesetzt. Die Ausbeute betrug 83 g (0,37 mol, 71 %).

15

2. Stufe

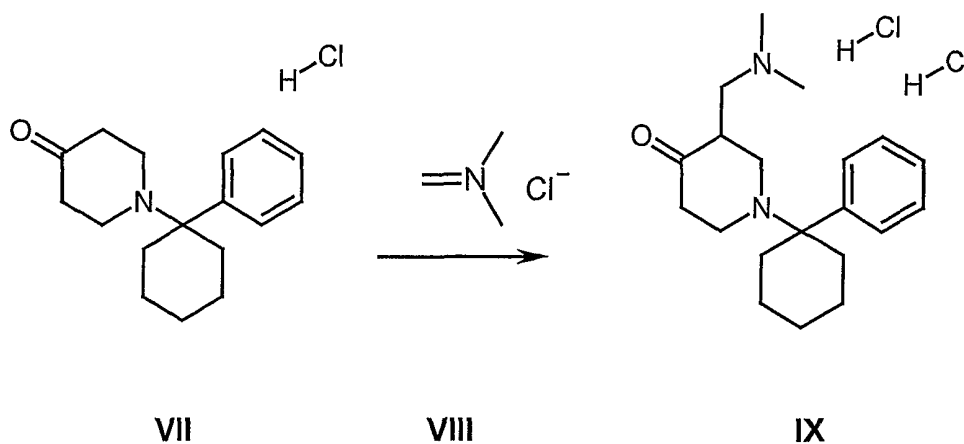
83 g (0,37 mol) 8-Cyclohex-1-enyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro [4.5]decan **IV** wurden mit 200 ml 2M Phenylmagnesiumchlorid-Lösung **V** umgesetzt. Dazu wurden 52 ml Trimethylchlorsilan in 0,75 l Methylenchlorid mit 2 ml Wasser vorgelegt und das Enamin **IV** zugetropft. Dann wurde unter Eisbadkühlung das Grignardreagenz zugegeben und 3 h nachgerührt. Es wurde mit 200 ml Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit 0,5 l Methylenchlorid extrahiert. Das Produkt **VI** wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Diisopropylether gereinigt. Die Ausbeute betrug 36 g (0,12 mol, 32 %).

3.Stufe



Das Amin **VI** wurde in einem weiteren Schritt hydrolysiert und als Hydrochlorid **VII** gefällt. Dafür wurden 36 g (0,12 mol) **VI** mit 250 ml konzentrierter HCl bei 20 °C versetzt und 12 h gerührt. Es wurde mit ammoniakalischer Lösung alkalisiert und mit Diethylether extrahiert. Die freie Base wurde mit Trimethylchlorsilan als Hydrochlorid gefällt. Die Ausbeute betrug 21 g (0,072 mol, 60 %).

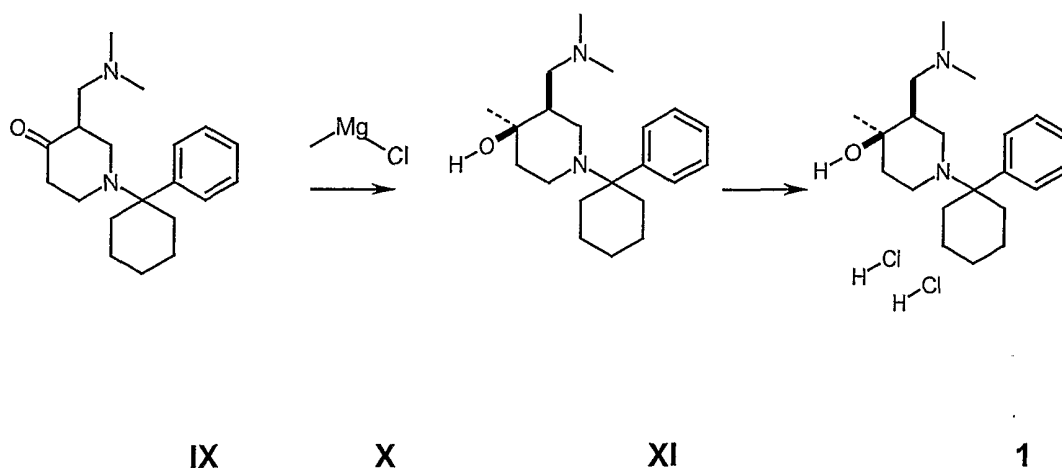
4. Stufe



Das Hydrochlorid **VII** wurde mit einer Variante des Eschenmosersalzes **VIII** zur Mannichbase **IX** umgesetzt. Dabei wurden 6,0 g (20 mmol) der Verbindung **VII** mit 2,1 g (22 mmol) der Verbindung **VIII** in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran 48 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz in eine basische, wässrige ammoniakalische Lösung gegossen und die freie Base von **IX** mit 3 X 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml Methylethylketon gelöst und mit 5 ml Trimethylsilylchlorid versetzt. Es wurden 3,0 g (8 mmol, 40 %) der Verbindung **IX** erhalten.

5. Stufe

Nach der Freisetzung des Hydrochlorides **IX** in die freie Base, erfolgte die Umsetzung von **IX** mit einem Methylmagnesiumchlorid **X** zu **XI** und nach Fällung als Dihydrochlorid zu **(1)**.



Dazu wurden 0,57 g (1,8 mmol) **IX** in 2,5 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -20°C abgekühlt. Unter Schutzgas wurden 1,0 ml (3 mmol) 3M Methylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wurden 2 ml Ammoniumchloridlösung zur Hydrolyse zugegeben und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Nach der Fällung als Dihydrochlorid betrug die Ausbeute von **(1)** 0,2 g (0,3 mmol, 16%). Der Zersetzungspunkt der Verbindung **(1)** lag bei 220°C.

Beispiel 2

3-Dimethylaminomethyl-4-ethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(2)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Ethylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(2)** 21 mg (0,036 mmol, 2 %). Die Verbindung zersetzte sich ab 190°C.

Beispiel 3

3-Dimethylaminomethyl-4-vinyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(3)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Vinylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(3)** 37 mg
5 (0,09 mmol, 3 %). Die Verbindung zersetzte sich ab 190°C

Beispiel 4

4-Butyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
10 Dihydrochlorid **(4)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Butylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(4)** 37 mg
15 (0,09 mmol, 3 %). Der Schmelzpunkt der Verbindung betrug 225°C.

Beispiel 5

4-Octyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
20 Dihydrochlorid **(5)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Octylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(5)** 104 mg
25 (0,22 mmol, 12 %).

Beispiel 6

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
30 piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(6)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde 3-Methoxy-phenylmagnesiumbromid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(6)** 491 mg (1,07 mmol, 60%). Der Schmelzpunkt der Verbindung betrug 245 °C.

Beispiel 7

3-Dimethylaminomethyl-4-(2-fluoro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(7)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde 2-Fluoro-phenylmagnesiumjodid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(7)** 267 mg (0,55 mmol, 31%). Die Verbindung zersetzte sich ab 96°C.

Beispiel 8

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-chloro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(8)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde 3-Chloro-phenylmagnesiumjodid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(8)** 177 mg (0,35 mmol, 19%). Die Verbindung zersetzte sich ab 96°C.

Beispiel 9

3-Dimethylaminomethyl-4-(benzyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid **(9)**

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Benzylmagnesiumchlorid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(9)** 213 mg (0,48 mmol, 27%).

Beispiel 10

3-Dimethylaminomethyl-4-(phenethyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid (**10**)

Die Synthesevorschriften sind unter **Beispiel 1** beschrieben. Anstelle von Methylmagnesiumchlorid wurde Phenylmagnesiumbromid verwendet. Bei der Umsetzung von 0,57 g (1,8 mmol) **IX** betrug die Ausbeute von **(10)** 255 mg (0,56 mmol, 31%). Die Verbindung zersetzte sich ab 234°C.

Beispiel 11

3-Dimethylaminomethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol Dihydrochlorid (**11**)

Die Synthesevorschriften sind bis zum letzten Schritt analog **Beispiel 6** beschrieben. Anschließend wurde der Methylether in das Phenol gespalten. Dazu wurden 0,5 g (1,2 mmol) der freien Base von Verbindung **(6)** in 5 ml Toluol gelöst und bei 0°C und Stickstoffatmosphäre mit 10 ml Dibutylaluminium-hydrid Lösung (1,5 M in Toluol) versetzt. Nach 12 h Rühren wurde der Ansatz mit 5 ml Ethylessigester und 5ml Ethanol hydrolisiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Methylethylketon gelöst und mit 1,0 ml Trimethylsilylchlorid versetzt. Die Ausbeute von **(11)** betrug 71 mg (0,15 mmol, 12%). Die Verbindung schmolz zwischen 245 und 248°C.

Pharmakologische Untersuchungen

Writhing-Test an der Maus

5

Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen im Phenylchinon-induzierten Writhing-Test, modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith in J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237 - 240 (1959), wurde an der Maus untersucht. Hierzu wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 10 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von jeweils 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %-igen wässrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) 15 intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden anschließend einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mit Hilfe eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhing-Reaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 bis 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe 20 ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung mit Phenylchinon erhielten.

Alle Substanzen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (% Hemmung) der Writhingreaktionen durch eine 25 Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behandelte Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke analgetische Wirkung.

Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der
5 **Tabelle 1** zusammengefaßt.

Tabelle 1: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel Nr.	% Hemmung der Writhing-Reaktionen 10 mg/kg i.v.
1	33
5	31
6	54
8	40
9	35
11	73

10

Formalin-Test, Maus

Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der
15 erfindungsgemäßen Verbindungen 6 und 11 wurden im Formalin-Test an männlichen Mäusen (NMRI, 20 bis 30 g) durchgeführt.

Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 bis 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 bis 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J. Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain 52, 259 - 285 (1993)).

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

Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (20 µl, 1 %-ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in deutlichem Lecken und Beißen der betroffenen Pfote äußert.

Für den Untersuchungszeitraum von drei Minuten in der zweiten (späten) Phase des Formalin-Tests (21. bis 24. min nach Formalin-Applikation) wurde das nozizeptive Verhalten durch Beobachtung der Tiere kontinuierlich erfaßt. Die Quantifizierung des Schmerzverhaltens erfolgte durch Summation der Sekunden, in denen die Tiere in dem Untersuchungszeitraum Lecken und Beißen der betroffenen Pfote zeigten. Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinozizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Basierend auf der Quantifizierung des Schmerzverhaltens wurde die Substanzwirkung im Formalin-Test als Änderung gegen Kontrolle in Prozent ermittelt. Abhängig von der Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intravenös: 5 min).

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Maus sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

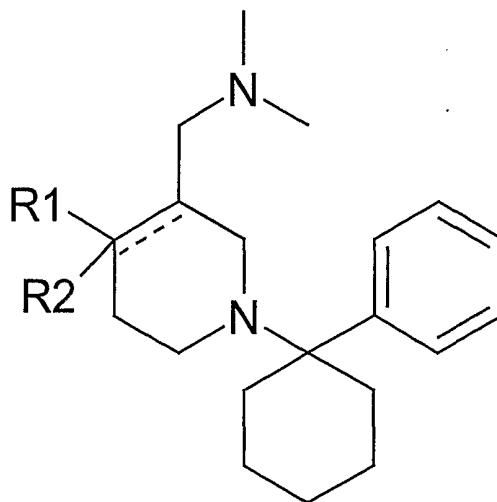
5 **Tabelle 2:** Antinozizeptive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen im Formalin-Test Maus

Beisp. Nr.	% Hemmung gegen Kontrolle
	10 mg/kg i.v.
6	55
11	59

Patentansprüche

1. Substituierte Dimethyl-[1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]-amine der allgemeinen Formel I

5



I

10

worin

R1 = H, C₁₋₁₂-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), Vinyl, Phenyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH, und/oder CF₃), Benzyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH, und/oder CF₃), Phenethyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, SMe, OH, und/oder CF₃), oder Naphthyl (einfach oder vielfach substituiert mit C₁₋₅-Alkyl (verzweigt, unverzweigt), H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH, und/oder CF₃), und

25

R2 = H, F, Cl, Br, OMe, OEt, OPr, OBu, OBz, SMe, OH, CF₃ oder
Bindung zur Doppelbindung,
und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von
physiologisch verträglichen Säuren.

5

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
unverzweigtes C₁₋₈-Alkyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1
hat.

10

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
Vinyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
ein mit F, Cl, OH, oder OMe substituierter Phenylrest ist und R2 die
Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

15

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
Benzyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R1
Phenethyl ist und R2 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

20

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R2
OH ist und R1 die Bedeutung gemäß Anspruch 1 hat.

25

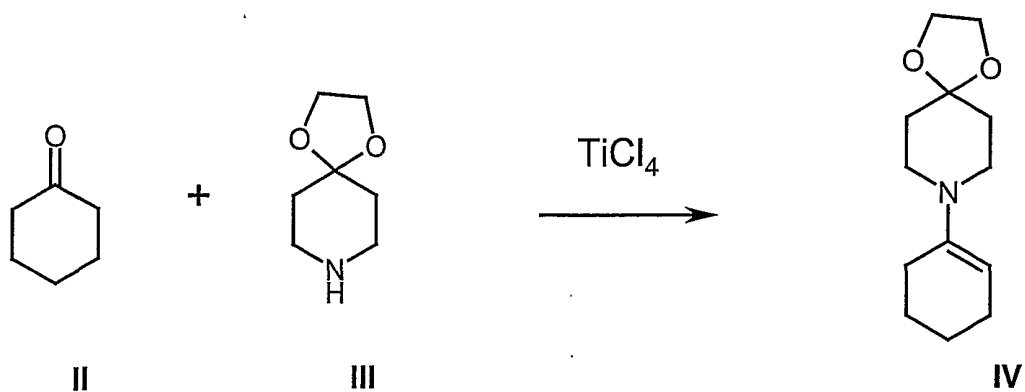
8. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

3-Dimethylaminomethyl-4-methyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

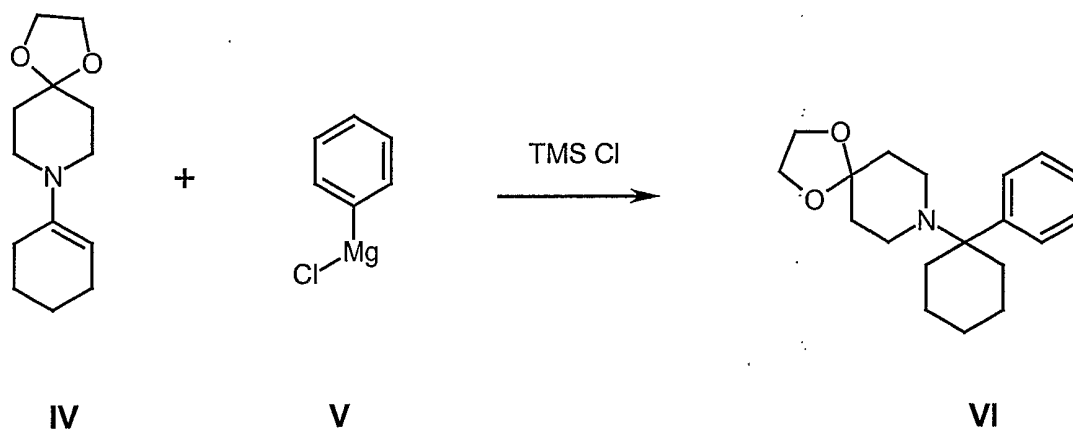
30

3-Dimethylaminomethyl-4-ethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid

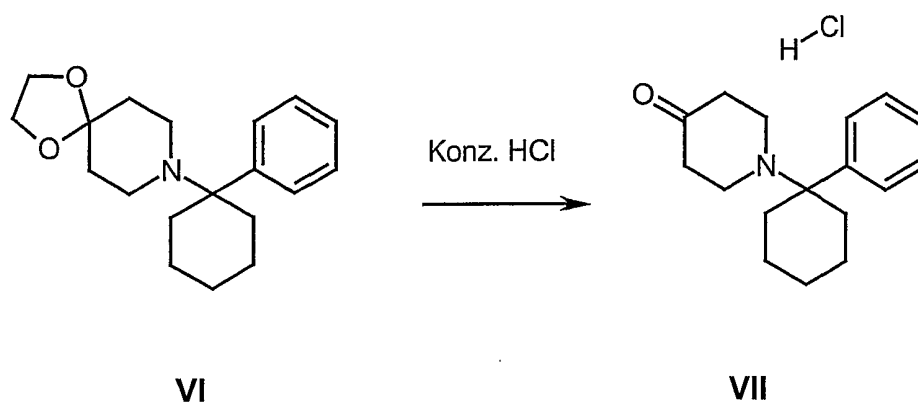
- 3-Dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-4-vinyl-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 5 4-Butyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 3-Dimethylaminomethyl-4-octyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 10 3-Dimethylaminomethyl-4-(3-methoxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 3-Dimethylaminomethyl-4-(2-fluoro-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 15 4-(3-Chloro-phenyl)-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 4-Benzyl-3-dimethylaminomethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-4-ol
oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 20 3-Dimethylaminomethyl-4-phenethyl-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidin-
4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
- 25 3-Dimethylaminomethyl-4-(3-hydroxy-phenyl)-1-(1-phenyl-cyclohexyl)-
piperidin-4-ol oder das entsprechende Dihydrochlorid
9. Verfahren zur Herstellung von substituierten Dimethyl-[1-(1-phenyl-
30 cyclohexyl)-piperidin-3-ylmethyl]aminen der allgemeinen Formel I nach
Anspruch 1, wobei man Cyclohexanon (Formel II) mit 1,4-Dioxa-8-aza-
spiro [4.5]decan (Formel III) in Gegenwart von Titan-tetrachlorid zum
Enamin der Formel IV



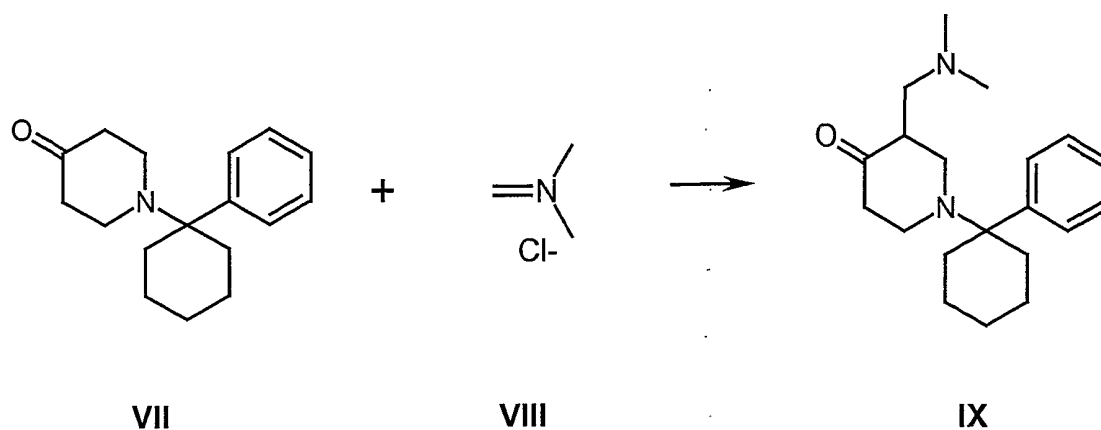
5 umsetzt, welches weiter mit Phenylmagnesiumchlorid (Formel **V**) in
Gegenwart von Trimethylchlorsilan zum Amin der Formel **VI**



umgesetzt wird, anschließend das erhaltene Amin der Formel **VI**
hydrolysiert und als Hydrochlorid der Formel **VII**

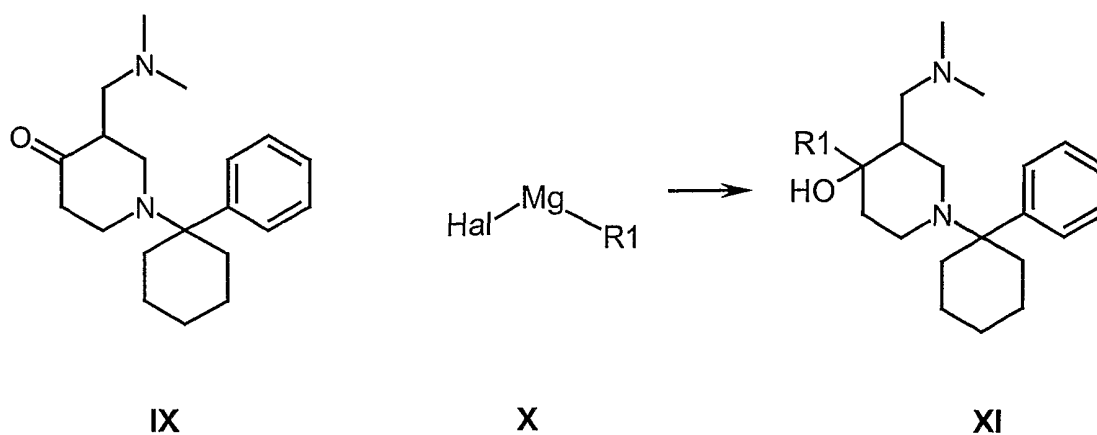


5 gefällt wird, welches mit einer Variante des Eschenmosersalzes nach Formel **VIII** weiter zur Mannichbase der Formel **IX**



10

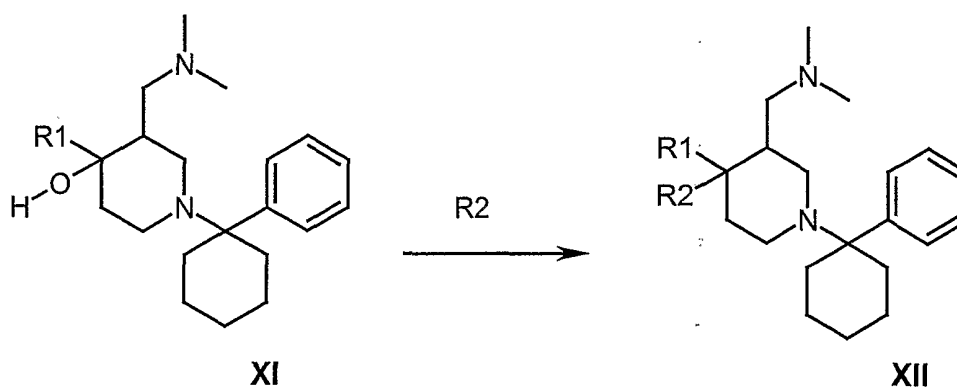
umgesetzt wird, wonach die Umsetzung der freien Base nach Formel **IX** mit einer Grignardreagenz der Formel **X**, das den organischen Rest R1 aufweist, zu den Verbindungen der Formel **XI**



15

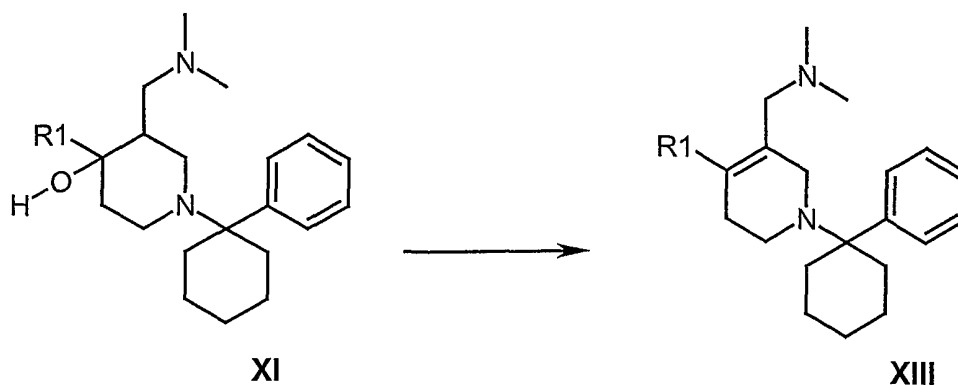
erfolgt, welche nach üblichen Methoden gereinigt und als Salze von physiologischen verträglichen Säuren isoliert werden, wobei man

- Verbindungen der Formel **XII** erhält, indem Verbindungen der Formel **XI** mit Reagenzien, die die OH-Gruppe in 4-Position der Verbindungen der Formel **XI** durch den oben definierten Rest R2, ausgenommen die OH-Gruppe, ersetzen, insbesondere Halogenkohlenwasserstoffen, Ethern, Estern, Harnstoffen, Amiden, Carbonaten und verwandten Verbindungen



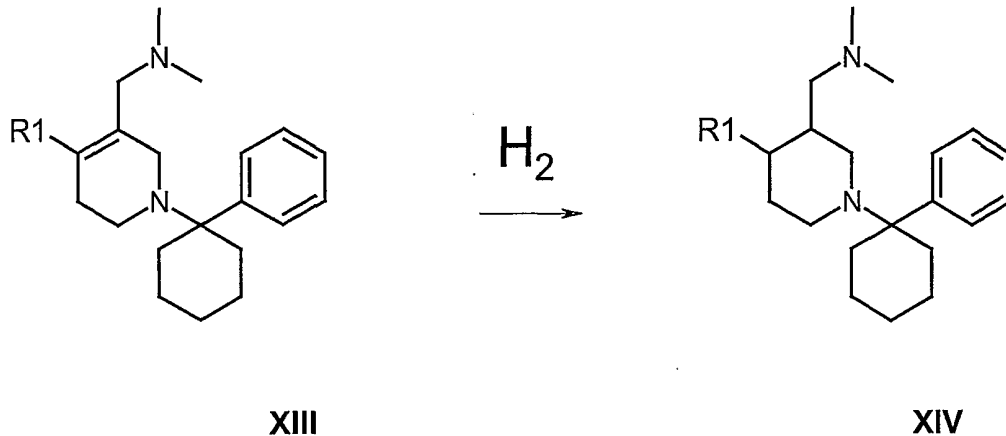
umgesetzt werden,

- Verbindungen der Formel **XIII** erhält, indem Verbindungen der Formel **XI** dehydratisiert werden,



und

- Verbindungen der Formel **XIV** erhält, indem man Verbindungen der Formel **XIII** mit Wasserstoff



reduziert.

10

10. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder deren Enantiomere, Diastereomere, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren.

15

11. Arzneimittel nach Anspruch 10 enthaltend als Wirkstoff ein Gemisch der Enantiomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, wobei die beiden Enantiomeren nicht in äquimolaren Mengen vorliegen.

20

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, wobei eines der Enantiomeren einen relativen Anteil von 5 bis 45 Massenprozent am Enantiomerengemisch aufweist.

25

13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 10 bis 12 zur Bekämpfung von Schmerzen.

14. Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salzen von physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/02723

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/48 C07D211/52 A61K31/451		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ITZHAK ET AL: "New analgesic drugs derived from phencyclidine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, 1981, pages 496-499, XP002099476 ISSN: 0022-2623 cited in the application abstract ---	1-14
Y	WO 00 06545 A (SCHERING CORP) 10 February 2000 (2000-02-10) abstract examples claim 1 claim 9 -----	1-14
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
° Special categories of cited documents :		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*G* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
11 July 2002	26/07/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stix-Malaun, E	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02723

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0006545	A	10-02-2000	
		AU 5205699 A	21-02-2000
		BR 9912495 A	02-05-2001
		CN 1311777 T	05-09-2001
		EP 1100781 A1	23-05-2001
		NO 20010467 A	26-03-2001
		PL 345671 A1	02-01-2002
		SK 962001 A3	10-07-2001
		TR 200100241 T2	21-06-2001
		WO 0006545 A1	10-02-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02723

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D211/48 C07D211/52 A61K31/451

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ITZHAK ET AL: "New analgesic drugs derived from phencyclidine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, 1981, Seiten 496-499, XP002099476 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung -----	1-14
Y	WO 00 06545 A (SCHERING CORP) 10. Februar 2000 (2000-02-10) Zusammenfassung Beispiele Anspruch 1 Anspruch 9 -----	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

11. Juli 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/07/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02723

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0006545 A	10-02-2000	AU 5205699 A	21-02-2000
		BR 9912495 A	02-05-2001
		CN 1311777 T	05-09-2001
		EP 1100781 A1	23-05-2001
		NO 20010467 A	26-03-2001
		PL 345671 A1	02-01-2002
		SK 962001 A3	10-07-2001
		TR 200100241 T2	21-06-2001
		WO 0006545 A1	10-02-2000
<hr/>			