59
57

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S D

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024764 00000001
Fecha (AÑO): 2000-05-19 15:31:39 Folios: 69
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 389 COMPLEMEN
Dependencia: 0320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**GRUNENTHAL GmbH** .- Solicitud de Patente de Invención para **"DERIVADOS DE 3-AMINO-3-ARILPROPANO-1-OL-, SU PREPARACION Y USO".-** Clase A61 .-Expediente número **00-024.764** .-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 5 de Abril de 2000

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copia autentica, debidamente certificada de la solicitud de patente presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud alemana número 19915602.6 de 7 de Abril de 1999, junto con su traducción oficial No. 7527 correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento; y

(2) Copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de los documentos que acreditan la calidad de Traductor Oficial de la señora Luz Arriaga de Herber quien elaboró la traducción de la legalizaciones de la solicitud alemana número 19915602.6 de 7 de Abril de 1999.

(3) Documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizados hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 161644 y 161645 de 16 de Mayo de 2000.

(4) Traducción Oficial No. 7580, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 163869 de 18 de Mayo de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

6T 59

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **LUZ ARRIAGA DE HERBER** como traductora e intérprete oficial para los idiomas **ALEMAN ESPAÑOL, ESPAÑOL ALEMAN** según resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978.

La anterior certificación se expide a solicitud de la [illegible] quien se identificó con cédula de extranjería No. [illegible] pedida en Bogotá.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los veintisiete (27) días del mes de febrero de 1997.

NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 23 SET. 1997
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CARLOS GUILLERMO DIAZ BUITRAGO
Jefe Area de Legalizaciones

El Notario 24 del Circulo de Bogotá
DESTIFICA: Que la presente copia
Coincide exactamente con el original
que tuve a la vista.
25 JUL 1997
NOTARIO

Grunenthal GmbH
02·146

62
60

TRADUCCION OFICIAL NO. 7527
de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
Certificación

La Grünenthal GmbH domiciliada en Aachen/Alemania presentó, el 7 de abril de 1999 ante la Oficina Alemana de Marcas y Patentes una solicitud de patente bajo el título

"Derivados de 3-amino-arilpropan-1-ol, se preparación y empleo"

Las hojas anexas son una reproducción correcta y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente.

La solicitud recibió provisionalmente en la Oficina Alemana de Marcas y Patentes el símbolo C 07 C 217/48 de la Clasificación Internacional de Patentes.

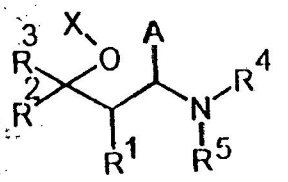
Munich, 3 de enero 2000
Oficina Alemana de Marcas y Patentes
El Presidente
p.e. Fdo.: firma ilegible
Joost

(Cinta y sello de oblea)
Expediente: 199 15 602.6

LUZ ARRIAGA D. HERBER
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.

Reivindicaciones

1. Compuestos de 3-amino-3-arilpropano-1-ol según la fórmula I



I

en donde

R^1, R^2 representan independientemente entre sí C_{1-6}-alquilo o R^1 y R^2 juntos un anillo $(CH_2)_{2-6}$ que también puede estar benzocondensado o fenilsustituido

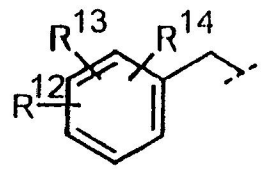
R^3 representa H, metilo

R^4, R^5 representan independientemente entre sí C_{1-6}-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, fenilo, bencilo, fenetilo o R^4 y R^5 juntos forman un anillo $(CH_2)_{3-6}$ o $CH_2CH_2OCH_2CH_2$

A representa un radical arilo que eventualmente puede tener heteroátomos en el sistema anular

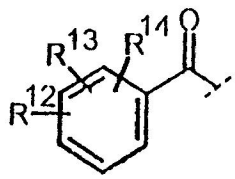
X bencilo sustituido de la fórmula XI

LUZ ARGIAC[illegible]
TRADUCTORA [illegible]
Resolución [illegible]



XI

o un benzoilo sustituido de la fórmula XII



XII,

en donde

R^{12} a R^{14} representan independientemente entre sí, H, F, Cl, CHF_2, CF_3, OR^{11}, SR^{11}, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2 con

R^{11} representando C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo

y sus diasterómeros o enantiómeros en forma de sus bases o sales de ácidos fisiológicamente compatibles

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un $(CH_2)_{2-6}$ que puede estar

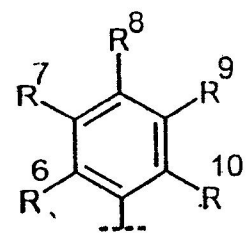
LUZ ... TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución ...

benzocondensado o fenilsustituido, R^3 hasta R^5, A y X tienen el significado según la reivindicación 1.

3. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo que puede estar benzocondensado o fenilsubstituido, R^3 hasta R^5, A y X tienen el significado según la reivindicación 1.

4. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^3 representa un radical del grupo de hidógeno o metilo, R^1, R^2, R^4 hasta R^5, A y X tienen según la reivindicación 1.

5. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque A es un radical elegido del grupo de fenilo sustituido de la fórmula XIII



XIII

en donde

LUZ ARAIAC
TRADUCTOR E INTERPRETE
Resolución

R^6 a R^{10} representan independientemente entre si H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{11}, OCF_3, SR^{11}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-alquilo, fenilo, CN, $COOR^{11}$, NO_2 o R^6 y R^7 o R^7 y R^8 juntos forman un anillo OCH_2-O o OCH_2CH_2O,

R^{11} representa C_{1-6}-alquilo, fenilo, bencilo, fenetilo

o tiofeno y R^1 a R^5 y X tienen el significado según la reivindicación 1.

6. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo $(CH_2)_{2-6}$, que puede estar benzocondensado ofenilsustituido, R^3 representa un radical del grupo hidrógeno o metilo, R^4 hasta R^5, A y X tienen el significado según la reivindicación 1.

7. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo que puede estar benzocondensado o fenilsustituido, A representa un radical del grupo formado por fenilo

LUZ ABRIL C. DE WEBER
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución

sustituido de la fórmula XIII o tiofeno, R^3 representa un radical del grupo formado por jidrógeno o metilo, y R^4 hasta R^5 y X tienen el significado según la reivindicación 1.

8. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo, A representa un radical del grupo formado por fenilo sustituido de la fórmula XIII o tiofeno, R^3 un radical del grupo de hidrógeno o metilo, R^4 hasta R^5 y X tienen el significado según la definición de la reivindicación 1.

9. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 y R^2 juntos forman un anillo ciclohexilo, A tiofeno, R^3 representa un radical del grupo formado por hidrógeno o metilo, R^4 hasta R^5 y X tienen el significado según la definición de la reivindicación 1.

10. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque X representa un radical del grupo formado por bencilo sustituido de la fórmula XI o benzoilo

LUZ AR... TRADUCTOR... L INTERESADO OFICIAL
Recibido

sustituido de la fórmula XII, R^1 hasta R^5 y A tienen el significado según la reivindicación 1.

11. Compuestos según la reivindicación 1:

dimetil-{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(2-metil-benciloxi)ciclohexil]fenilmetil}amina y su clorhidrato.

{(1SR,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)ciclohexil}-4-trifluormetilbenzoato y su clorhidrato.

{(1SR,2RS)-2-((RS)-dimetilaminofenil-metil)ciclohexil}-4-metoxibenzoato y su clorhidrato.

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(2-clorobenciloxi) ciclohexil]-(2-clorofenil)metil}dimetilamina y su clorhidrato.

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(3-fluorobenciloxi)ciclohexil]-fenil-metil}dimetilamina y su clorhidrato.

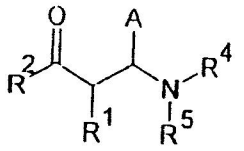
{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(4-fluorobenciloxi)ciclohexil]-fenil-metil}dimetilamina y su clorhidrato.

LUZ ARMIDA [illegible]
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución [illegible]

12. Medicamento que contiene como ingrediente activo al menos un compuesto según las reivindicaciones 1 a 11 y eventualmente otros ingredientes activos.

13. Medicamento según la reivindicación 12 de efecto analgésico.

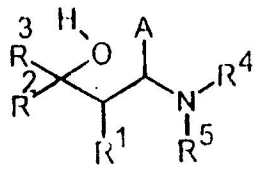
14. Proceso para la preparación de compuestos según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque una base Mannich de la fórmula II



II

en donde R^1 hasta R^5 y A tienen el significado según la fórmula general I, con un compuesto Grinanrd de la fórmula general $(CH_3)Y$, en donde Y representa MgCl, MgBr o MgI, o MeLi o un reductor elegido del grupo de borhidruro de sodio, cianoborhidruro de sodio, hidruro de litioaluminio, hidruro de diisobutilaluminio o un análogo complejo de estos compuestos se hace reaccionar para obtener un alcohol de la fórmula Id

LUZ ARMIDA DE ... IDER
TRADUCTORA INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No. 699 Minjusticia



Id,

en donde

R^1 a R^5 y A tienen el significado como en la fórmula general I,

un alcohol de la fórmula general Id se hace reaccionar con HalX, donde Hal significa halógenos elegidos del grupo formado por F, Cl, Br, o I, y X tiene el significado según la fórmula general I, en presencia de bases orgánicas inorgánicas en un rango de temperatura de 0°-150°C o se condensa con XOH a un rango de temperatura de 0°-150°C, obteniendo así un compuesto de la fórmula general I.

15. Empleo de compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 11 como ingrediente activo de un medicamento.

TRADUCTOR OFICIAL
Resolución

16. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento para combatir el dolor

17. Empleo según la reivindicación 16 para combatir dolores neuropáticos.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 5 de abril 2000

LUZ [illegible] DE [illegible]
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. [illegible] Ministerio

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Bescheinigung

Die Grünenthal GmbH in Aachen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung"

am 7. April 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 C 217/48 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 3. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 15 602.6

Joost

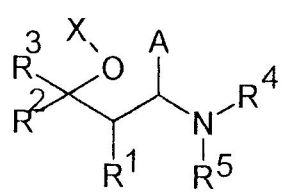
A 9161
06.90
11/98

~~13~~ 71

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 2903)

3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, deren Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate, der allgemeinen Formel I,



I

worin

R^1, R^2 ,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl oder R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring

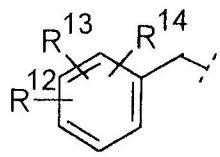
bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann

R^3 H, Methyl

R^4, R^5 ,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R^4 und R^5 zusammen einen $(CH_2)_{3-6}$- oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-Ring bilden

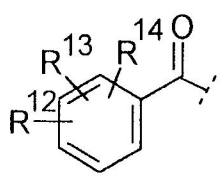
A ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,

X ein substituiertes Benzyl der Formel XI



XI

oder ein substituiertes Benzoyl der Formel XII



XII,

worin

R^{12} bis R^{14} ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, CHF_2, CF_3, OR^{11}, SR^{11}, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{11}$, NO_2 mit

R^{11} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

bedeuten,

und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung, denn Schmerz gehört zu den Basissymptomen in der Klinik. Zur Zeit besteht ein weltweiter Bedarf an zusätzlicher, nicht ausschließlich opioider, aber gut wirksamer Schmerztherapie. 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.

Klassische Opioide wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem sind sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, weniger wirksam.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, eine neue Strukturklasse analgetisch wirksamer Substanzen zu finden, die sich zur Schmerztherapie eignen.

Es wurde gefunden, daß Substanzen der allgemeinen Formel I die gestellten Anforderungen erfüllten. Diese Substanzen zeichnen sich durch eine ausgeprägte analgetische Wirkung aus.

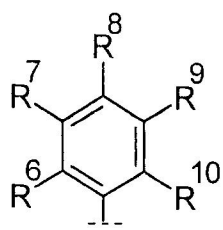
Die Erfindung betrifft daher 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^1, R^2, R^4 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII



XIII,

wobei

R^6 bis R^{10} ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{11}, OCF_3, SR^{11}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{11}$, NO_2 oder R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 zusammen einen OCH_2O- oder OCH_2CH_2O-Ring bilden,

R^{11} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophenyl bedeutet und R^1 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I haben oder

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß der Definition der allgemeinen Formel I bedeuten.

Zu weiteren bevorzugten Verbindungen zählen:

Dimethyl-{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}amin Hydrochlorid

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-trifluormethylbenzoat Hydrochlorid

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-methoxybenzoat Hydrochlorid

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl}dimethylamin Hydrochlorid

{(RS)-(2-Chlorphenyl)-[(1RS,2RS)-2-(4-methylbenzyloxy)cyclohexyl]methyl}dimethylamin Hydrochlorid

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]-phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid

Der Ausdruck „C_{1-6}-Alkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, Neopentyl und n-Hexyl genannt.

Der Ausdruck „C_{3-7}-Cycloalkyl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl erwähnt.

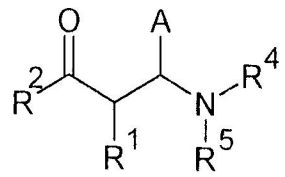
Der Ausdruck „Aryl" bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung unsubstituierte oder gegebenenfalls mit R^6 bis R^{10} ein- oder mehrfach substituierte vorzugsweise aromatische Carbozyklen, die Heteroatome im Ringsystem enthalten können. Vorzugsweise steht für Aryl ein substituiertes Phenyl der Formel XIII.

Vorzugsweise bedeuten Aryl-Reste mit Heteroatomen im Rahmen der vorliegenden Erfindung mit den Resten R^6 bis R^{10} ein- oder mehrfach substituierte oder unsubstituierte 5- oder 6-gliedrige ungesättigte, gegebenenfalls mit weiteren Ringen kondensierte heterocyclische Verbindungen, die ein oder zwei Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten.

Beispielhaft seien aus der Gruppe der ungesättigten heterocyclischen Verbindungen Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin oder Chinazolin aufgeführt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**. Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I setzt man die Mannichbasen der Formel **II** mit einem geeigneten Nukleophil, wie beispielsweise einer metallorganischen Verbindungen MeY in der Y beispielsweise MgCl, MgBr, MgI oder Li bedeutet, oder einem Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder einem komplexen Analogon dieser Verbindungen bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C umsetzt. Ether oder Ester der allgemeinen Formel **I** lassen sich aus den entsprechenden Alkohole nach Standardmethoden durch Umsetzung der Alkohole mit entsprechenden Benzyl- oder Benzoylhalogeniden in Gegenwart anorganischer oder organischer Basen erhalten. Ester können auch durch

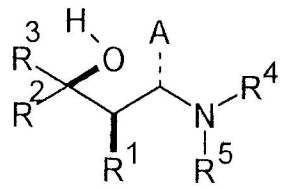
Kondensation der Alkohole mit Carbonsäuren erhalten werden (R.C. Larock; *Comprehensive Organic Transformations*; VCH Publishers; New York, Weinheim, Cambridge 1989).



II

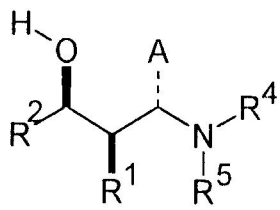
Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel **II** mit einer Grignardverbindung MeY, in der Y MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, oder mit einer lithiumorganischen Verbindung MeLi kann in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether und/oder Tetrahydrofuran, einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Hexan oder Toluol, oder Gemischen aus Kohlenwasserstoffen und aliphatischen Ethern, bei Temperaturen zwischen -70 °C und +110 °C durchgeführt werden. Lithiumorganische Verbindungen MeLi lassen sich aus Organohalogenverbindungen MeZ, in der Z Cl, Br oder I bedeutet, durch Umsetzung mit beispielsweise einer n-Butyllithium/Hexan-Lösung durch Halogen-Lithiumaustausch erhalten.

Bei der Umsetzung einer Mannichbase der Formel **II** mit einer metallorganischen Verbindung MeY werden in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt tertiäre Alkohol mit der relativen Konfiguration der Formel **Ia** erhalten, in denen die Dimethylaminoarylmethylgruppe *cis* bzw. *syn* zur Hydroxylgruppe angeordnet ist. Die Verbindungen der Formel **Ia** lassen sich durch säulenchromatographische Trennung oder durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

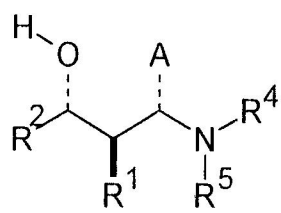


Ia

Die Umsetzung einer Mannichbase der Formel **II** mit einem Reduktionsmittel kann in Alkoholen, Wasser, einem Ether, einem Kohlenwasserstoff, einem Halogenkohlenwasserstoff oder Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -70 °C und + 110 °C durchgeführt werden. Die Reaktionsbedingungen können dabei so gewählt werden, daß eines der beiden möglichen Stereoisomere **Ib** und **Ic** bevorzugt bzw. ausschließlich erhalten wird.

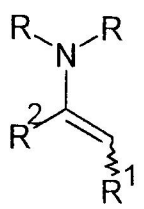


Ib

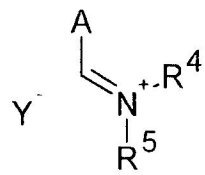


Ic

Die Mannichbasen der Formel **II** lassen sich durch Umsetzung von Enaminen der Formel **III** mit einem Imminiumsalz der Formel **IV**, in dem Y beispielsweise Cl^-, $AlCl_4^-$, Br^- oder I^- bedeutet, erhalten.



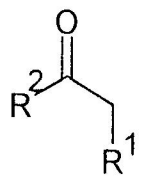
III



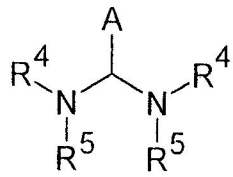
IV

Die Enamine werden nach literaturbekannten Verfahren aus Ketonen der Formel **V** und sekundären Aminen, beispielsweise Dimethylamin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin, hergestellt (Acta Chem. Scand. B 38 (1984) 49-53). Die Imminiumsalze werden nach literaturbekannten Verfahren

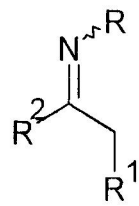
durch Umsetzung von Aminalen der Formel **VI** mir Säurechloriden, beispielsweise Acetylchlorid oder Thionylchlorid, hergestellt (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).



V



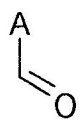
VI



VII

Die Imminiumsalze der Formel **IV** müssen dabei nicht isoliert werden, sondern können in situ erzeugt und mit Enaminen der Formel **III** zu Mannichbasen der Formel **II** umgesetzt werden (Angew. Chem. 106 (1994) 2531-2533). Aufgrund der der Keto-Enol-Tautomerie analogen Enamin-Imin-Tautomerie sind statt der Enamine der Formel **III** auch Imine der Formel **VII** einsetzbar. Alternativ können Ketone der Formel **V** auch direkt mit Imminiumsalzen der Formel **IV** umgesetzt werden.

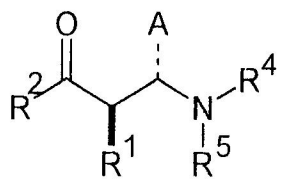
Mannichbasen der Formel **II** können aber auch durch Umsetzung von Enaminen der Formel **III** mit einem aromatischen Aldehyd der Formel **VIII** und einem sekundären Amin HNR^4R^5, auch in Form des korrespondierenden Hydrochlorids HNR^4R^5, HCl, in Gegenwart von Triethylamin, Chlortrimethylsilan und Natriumiodid direkt hergestellt werden (Synlett (1997) 974-976).



VIII

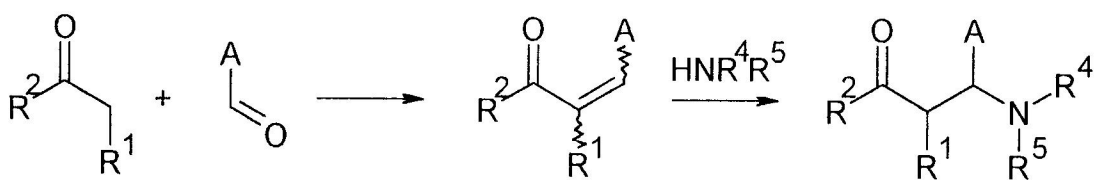
Die Mannichbasen der Formel **II** werden mit den oben beschriebenen Verfahren in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bevorzugt mit der relativen

Konfiguration der Formel **IIa** erhalten, in denen die Arylgruppe *anti* zu R^1 angeordnet ist. Die Verbindungen der Formel **IIa** lassen sich durch Kristallisation, auch ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, oder durch chromatographische Trennung diastereomerenrein erhalten.



IIa

weniger stereoselektiv verläuft dagegen die Darstellung von Mannichbasen der Formel **II** durch 1,4-Addition sekundärer Amine HNR^4R^5 an Enone der Formel **IX**, die aus der Aldolkondensation von Ketonen der Formel **V** mit aromatischen Aldehyden der Formel **VIII** erhalten werden (US-Patent 4,017,637). Diese Vorgehensweise eignet sich daher zur Darstellung der anderen möglichen Stereoisomeren.



V **VIII** **IX** **II**

Die Bedeutung der Reste R^1 bis R^5 bzw. A entspricht der Bedeutung gemäß Formel I.

Werden chirale Amine zur Darstellung von Enaminen der Formel **III** oder Iminen der Formel **VII** eingesetzt, so können in der nachfolgenden Mannichreaktion enantiomerenangereicherte bis enantiomerenreine Mannichbasen der Formel **II** erhalten werden (Houben-Weyl - Methoden der Organischen Chemie, E21b (1995) 1925-1929).

3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I, die mit einem Phenol substituiert sind, lassen sich beispielsweise aus den entsprechenden Methylether-Derivaten mit Diisobutylaluminiumhydrid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, beispielsweise Toluol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 130 °C herstellen (Synthesis (1975) 617-630).

Die Verbindungen der Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in 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 wäßriger Lösung.

Die der Formel I entsprechenden Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoff.

Vorzugsweise werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I als Analgetika verwendet. Die pharmazeutischen Formulierungen enthalten neben mindestens einem 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivat der Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. 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 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 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 0,5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivats der Formel I appliziert.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer Verbindung der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schmerzbekämpfung, vorzugsweise zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02%igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Äthanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45°C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhing-reaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} * 100$$

Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens EDV Service,

Eckental) die ED_{50}-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle: Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus

Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös
1	85
2	48
3	43
4	32
5	74
6	68

Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mmm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Racemattrennungen wurden auf einer Chiracel OD Säule 250 x 4,6 mm mit Vorsäule der Firma Daicel durchgeführt.

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

RT bedeutet Raumtemperatur, Vol.% Volumenprozent, m% Massenprozent und %ee Enantiomerenüberschuß in Prozent.

Beispiel 1

Dimethyl-{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(2-methyl-benzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}amin Hydrochlorid

1. Stufe
Benzylidendimethylammoniumchlorid

10 g (56 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyl-C-phenylmethandiamin (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 1114-1116) wurden in 100 ml Ether gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Es wurden unter Stickstoff 4,0 ml (56 mmol) Acetylchlorid zugetropft. Nach den ersten Tropfen fiel ein weißes Salz aus, die Temperatur erhöhte sich leicht. Nach 15 Stunden bei RT wurde abdekantiert, der Feststoff dreimal mit je 100 ml Ether gewaschen, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff filtriert und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 7,7 g Benzylidendimethylammoniumchlorid (80,9 % der Theorie) erhalten.

2. Stufe
(2RS)-2-((RS)Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon

7,1 ml (44 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff mit einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -70 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 7,5 g (44 mmol) Benzylidendimethylammoniumchlorid aus Stufe 1 zugegeben, die Mischung innerhalb von zwei bis drei Stunden auf -30°C erwärmt und 15 Stunden bei dieser Temperatur gelagert. Zur Aufarbeitung wurden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure zugegeben und 5 Minuten nachgerührt. Bei RT wurde mit 50 ml Ether gewaschen, die wässrige Phase mit 440 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) versetzt und schnell dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer ohne

Wärmezufuhr (500 bis 10 mbar) eingeengt. Auf diese Weise wurden 10,1 g Rohbase (99,5 % der Theorie) erhalten. 9,81 g (42,4 mmol) der Rohbase wurden in 83 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 0,76 ml (42,2 mmol) Wasser und 5,36 ml (42,4 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 8,92 g des Hydrochlorids von (2RS)-2-((RS)Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanon (78,6 % der Theorie) erhalten.

3. Stufe
(1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol

Zu 26 ml (39 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M in Toluol) tropfte man unter Stickstoff bei RT 3,0 g (13,0 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2RS)-2-((RS)Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons, gelöst in 26 ml Toluol. Es wurde unter Rühren 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden 13 ml Ethanol und 13 ml Wasser langsam zugetropft, die Suspension mehrere Stunden bei 0°C gelagert, durch eine Glasfritte filtriert und mehrmals mit wenig Toluol gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt, Lösungsmittelreste im Hochvakuum entfernt (ca. 0,1 mbar). Es wurden 2,62 g (86,6% der Theorie) (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol erhalten.

4. Stufe
Dimethyl-{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}amin Hydrochlorid

1,00 g (4,29 mmol) (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol wurden in 5,0 ml Dimethylsulfoxid p.a. gelöst und unter Stickstoff 577 mg (5,14 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben, gelöst in 1,0 ml Dimethylsulfoxid

p.a.. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten auf 50°C erhitzt, 904 mg (6,43 mmol) 2-Methylbenzylchlorid zugetropft und weitere 15 Stunden bei 50°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit je 10 ml Kaliumhydroxidlösung (2 M) und Wasser gewaschen und dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ≥ 10) und dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 414 mg Rohbase erhalten. Die Rohbase wurde in 4 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander 11 µl (0,61 mmol) Wasser und 155 µl (1,22 mmol) Chlortrimethylsilan zugegeben. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei RT aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 221 mg des Hydrochlorids von Dimethyl-{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}-amin (13,8 % der Theorie) erhalten, das sich beim Erhitzen ab 79°C zersetzt.

Beispiel 2

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-trifluormethylbenzoat Hydrochlorid

1. Stufe
(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol

Zu 80,0 g (299 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2RS)-2-((RS)Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanons wurden in 650 ml Methanol gelöst, portions- weise insgesamt 28,3 g (747 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und

eine Stunde nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 680 ml verdünnte Salzsäure (1 N) zugegeben und mit 500 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit Ammoniaklösung (25 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ≥ 10) und dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 65,2 g (94 % der Theorie) (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol erhalten.

2. Stufe

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-trifluormethylbenzoat Hydrochlorid

1,34 g (6,43 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzoylchlorid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei - 10°C (Methanol/Eis-Kühlbad) 870 mg (8,57 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Anschließend wurden 1,0 g (4,29 mmol) (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanol, gelöst in 2 ml Dichlormethan, zugetropft und 15 Stunden nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 N) zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,7 g Rohbase erhalten. Aus der Rohbase wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 877 mg des Hydrochlorids von {(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-trifluormethylbenzoat (34% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten.

Beispiel 3

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-methoxybenzoat Hydrochlorid

1,06 g (6,43 mmol) 4-Methoxybenzoylchlorid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst und bei - 10°C (Methanol/Eis-Kühlbad) 870 mg (8,57 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Anschließend wurden 1,0 g (4,29 mmol) des nach Beispiel 2 (1. Stufe) hergestellten (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanols, gelöst in 2 ml Dichlormethan, zugetropft und 15 Stunden nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurden 2 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 N) zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,78 g Rohbase erhalten. Aus der Rohbase wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,00 g des Hydro- chlorids von {(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-methoxybenzoat (58% der Theorie) mit einem Schmelzpunkt über 230°C erhalten.

Beispiel 4

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl}dimethylamin Hydrochlorid

1. Stufe

(2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon

Zu 471 ml (469 mmol) Natriumiodidlösung (1 M in Acetonitril), mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, wurden unter Rühren 17,4 g (213 mmol) frisch getrocknetes Dimethylamin-Hydrochlorid gegeben, 60 ml (427 mmol) Triethylamin und 60 ml (469 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft und eine Stunde bei RT nachgerührt. Bei Eiskühlung wurden 24 ml (213 mmol) 2-Chlorbenzaldehyd zugegeben und noch eine Stunde bei RT weitergerührt. Es wurde erneut mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt, 34 ml (213 mmol) 1-(Pyrrolidino)-1-cyclohexen zugegeben und zwei Stunden bei RT

weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz bei Eiskühlung mit 300 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt, 10 Minuten gerührt, zweimal mit je 300 ml Ether gewaschen und mit 770 ml verdünnter Ammoniaklösung (5 Vol.%) alkalisch gestellt (pH ca. 9). Es wurde dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeengt. Auf diese Weise wurden 38,3 g (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanon (68% der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]-cyclohexanol Hydrochlorid

10,0 g (37,6 mmol) (2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)-dimethylaminomethyl]cyclohexanon wurden in 190 ml Methanol gelöst und 2,85 g (75,2 mmol) Natriumborhydrid portionsweise eingetragen. Zur Aufarbeitung wurden unter Rühren 170 ml Salzsäure (1 M) zugesetzt und mit 100 ml Ether extrahiert. Mit 15 ml Ammoniaklösung (25 Vol.%) wurde alkalisch gestellt (pH ≥ 10) und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 8,10 g Rohbase (80,3% der Theorie) erhalten. Aus 1,98 g (7,39 mmol) dieser Base wurden nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,74 g des Hydrochlorids von (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol (78% der Theorie) erhalten, das sich ab 131°C zersetzt.

3. Stufe

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl}dimethylamin Hydrochlorid

902 mg (5,60 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid und 1,0 g (3,73 mmol) (1SR,2RS)-2-[(RS)-(2-Chlorphenyl)dimethylaminomethyl]cyclohexanol wurden in 6,0 ml Dimethylsulfoxid p.a. gelöst, unter Stickstoff 503 mg (4,48 mmol) festes Kalium-*tert.*-butylat zugegeben und für 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit je 10 ml Kaliumhydroxidlösung (2 M) und Wasser gewaschen und dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert. Die vereinigten sauren Extrakte wurden mit Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ≥ 11) und dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 277 mg Rohbase erhalten. Aus dieser Rohbase wurden nach Beispiel 1 (4. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 151 mg {(RS)-[(1RS,2SR)-2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl}dimethylamin Hydrochlorid (9,4% der Theorie) mit einem Schmelzbereich von 108 - 100°C erhalten.

Beispiel 5

{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(3-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid

1,00 g (4,29 mmol) des nach Beispiel 1 (3. Stufe) hergestellten (1RS,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)-cyclohexanols wurden in 5 ml Dimethylsulfoxid p.a. gelöst und bei 50°C 503 mg (4,48 mmol) Kalium-*tert.*-butylat zugegeben. Dann wurde auf 100°C erhitzt und 323 µl (2,61 mmol) 3-Fluorbenzylchlorid zugegeben. Diese Zugabe wurde noch zweimal nach jeweils zwei Stunden wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend für weitere 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung wurde nach Beispiel 1

(4. Stufe) durchgeführt, wodurch 166 mg {(RS)-[(1RS,2RS)-2-(3-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid erhalten wurden (11% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 203°C zersetzt.

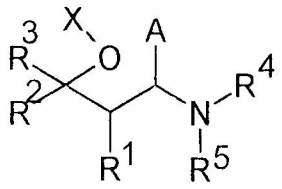
Beispiel 6

{(RS)-[(1SR,2SR)-2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid

Zu einer Suspension von 108 mg (4,48 mmol) Natriumhydrid in 1 ml Dimethylformamid p.a. wurde eine Lösung von 1,00 g (4,29 mmol) des nach Beispiel 2 (1. Stufe) hergestellten (1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexanols in 5 ml Dimethylformamid p.a. gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 100°C erhitzt und 323 µl (2,61 mmol) 3-Fluorbenzylchlorid zugegeben. Diese Zugabe wurde noch zweimal nach jeweils zwei Stunden wiederholt und die Reaktionsmischung anschließend für weitere 15 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Aufarbeitung wurde nach Beispiel 1 (4. Stufe) durchgeführt, wodurch 393 mg {(RS)-[(1SR,2SR)-2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid erhalten wurden (24% der Theorie), das sich beim Erhitzen ab 210°C zersetzt.

Patentansprüche

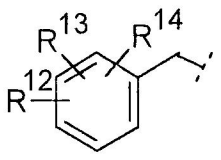
1. 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

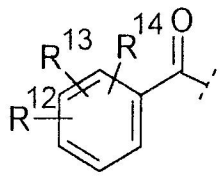
worin

R^1, R^2		,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl oder R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der auch benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann
R^3		H, Methyl
R^4, R^5		,jeweils unabhängig voneinander, C_{1-6}-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl oder R^4 und R^5 zusammen einen $(CH_2)_{3-6}$- oder $CH_2CH_2OCH_2CH_2$-Ring bilden
A		ein Arylrest, der gegebenenfalls Heteroatome im Ringsystem aufweist,
X		ein substituiertes Benzyl der Formel XI



XI

oder ein substituiertes Benzoyl der Formel XII



XII,

worin

R^{12} bis R^{14} ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, CHF_2, CF_3, OR^{11}, SR^{11}, OCF_3, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{11}$, NO_2 mit

R^{11} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

bedeuten

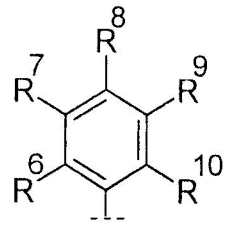
und deren Diastereomere oder Enantiomere in Form ihrer Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen $(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^3 ein Rest aus der Gruppe Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^1, R^2, R^4 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII



XIII,

worin

R^6 bis R^{10} ,jeweils unabhängig voneinander, H, F, Cl, Br, I, CF_3, OH, OR^{11}, OCF_3, SR^{11}, SO_2CH_3, SO_2CF_3, C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, CN, $COOR^{11}$, NO_2 oder R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 zusammen einen OCH_2O- oder OCH_2CH_2O-Ring bilden,

R^{11} C_{1-6}-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Phenethyl

oder Thiophen bedeutet und R^1 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen$(CH_2)_{2-6}$-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, der benzokondensiert oder phenylsubstituiert sein kann, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der Formel XIII oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Phenyl der

Formel XIII oder Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^2 zusammen einen Cyclohexyl-Ring bilden, A Thiophen, R^3 ein Rest aus der Gruppe von Wasserstoff oder Methyl darstellt, R^4 bis R^5 und X die Bedeutung gemäß der Definition des Anspruchs 1 besitzen.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß X einen Rest aus der Gruppe von substituiertem Benzyl der Formel XI oder substituiertem Benzoyl der Formel XII darstellt, R^1 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß Anspruch 1 besitzen.

11. Verbindungen gemäß Anspruch 1:

Dimethyl-{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(2-methylbenzyloxy)cyclohexyl]phenylmethyl}amin Hydrochlorid

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-trifluormethylbenzoat Hydrochlorid

{(1SR,2RS)-2-((RS)-Dimethylaminophenylmethyl)cyclohexyl}-4-methoxybenzoat Hydrochlorid

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(2-Chlorbenzyloxy)cyclohexyl]-(2-chlorphenyl)methyl}dimethylamin Hydrochlorid

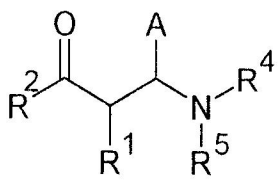
{(RS)-[(1RS,2RS)-2-(3-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]-phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid

{(RS)-[(1RS,2SR)-2-(4-Fluorbenzyloxy)cyclohexyl]-phenylmethyl}dimethylamin Hydrochlorid

12. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

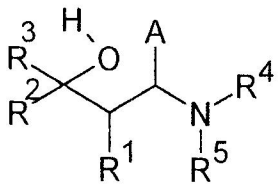
13. Arzneimittel nach Anspruch 12 mit analgetischer Wirkung.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 dadurch gekennzeichnet, daß eine Mannich-Base der allgemeinen Formel II



II,

worin R^1 bis R^5 und A die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I besitzen, mit einer Grignardverbindung der allgemeinen Formel $(CH_3)Y$, worin Y MgCl, MgBr oder MgI bedeutet, oder MeLi oder einem Reduktionsmittel aus der Gruppe von Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder einem komplexen Analogon dieser Verbindungen zu einem Alkohol der allgemeinen Formeln Id umgesetzt wird



Id,

worin
R^1 bis R^5 und A die Bedeutung wie in der allgemeinen Formel I haben,

ein Alkohol der allgemeinen Formeln Id mit HalX, worin Hal die Bedeutung von Halogenen aus der Gruppe von F, Cl, Br

oder I hat und X die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I hat, in Gegenwart von anorganischen oder organischen Basen in einem Temperaturbereich von 0°-150°C umgesetzt wird oder mit XOH in einem Temperaturbereich von 0°-150°C kondensiert wird und so in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wird.

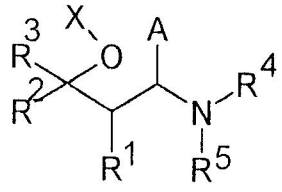
15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 als Wirkstoff in einem Arzneimittel.

16. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Schmerzbekämpfung.

17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Bekämpfung neuropathischer Schmerzen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft betrifft 3-Amino-3-arylpropan-1-ol-Derivate der allgemeinen Formel I,



I

worin R^1 bis R^5, A und X die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben sowie deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel.

Grunenthal
00.024.764
102

TRADUCCION OFICIAL No. 7580

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

(A continuación de un documento escrito en español e inglés, por el cual se ceden derechos y títulos a Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania, sobre la invención denominada "3-amino-3-arylpropan-1-ol Derivatives, and their Preparation and Use" relacionada con la DE 199 15 602.6 del 07 de abril 1999". La Cesionaria acepta dicho traspaso y otorga poder a Lloreda Camacho & Co., domiciliados en la Calle 72 No. 5-83, Piso 6, Santa Fe de Bogotá, Colombia. Dado y firmado en Aachen, Alemania, el 31 de agosto de 12998, por los señores Dr. Pâques y Dr. Hellfeldt y en página adicional por los señores

Dr. Bernd Sundermann,
Openhoffallee 83-85, D-52066 Aachen,
Republica Federal de Alemania, 17.02.2000 Fdo.: ilegible

Dr. Hagen-Heinrich Hennies
Eicherscheid 56, D-52152 Simmerath
República Federal de Alemania Fdo.: ilegible

Dr. Babette-Ivonne Kögel

Am Daens 28, D-52379 Langerwehe-Hamisch,

República Federal de Alemania

Dr. Helmut Buschmann

Austraße 2, D-52066 Aachen

Republica Federal de Alemania 17.2.00 Fdo.: ilegible

(A continuación de un documento escrito en español e inglés, por el cual Grünenthal GmbH, domiciliada en Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania, otorga poder a José Lloreda Camacho y/o José Antonio Lloreda y/o Aura Dueñas Rodríguez y/o Gustavo Tamayo y/o Angela María Restrepo y/o Manfredo Muchall y/o Manfredo Baumatz. Dado y firmado en Aachen, Alemania, el 14 de febrero 2000, por los señores Dr. Klaus Dieter Hellfeldt y Dr. Eric Paul Pâques.

(dorso)

Certificación notarial en inglés de las firmas de los doctores Klaus Dieter Hellfeldt y Eric-Paul Paques, por el notario de Aachen, Dr. Johannes Schneider, el 14 de febrero 2000.

Protocolo notarial No. 203 del 2000

Certifico la autenticidad de la firmas antecedentes puestas ante mí por los señores

1. **Dr. Eric Paul Pâques,**

   nacido el 16 de junio 1954,

   domiciliado en Ronheider Berg 255, 520076 Aachen, a quien conozco en persona y quien aquí obra en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro de Comercio de Aachen bajo HR B 3564,

   así como las firmas antecedentes puestas ante mi por los señores

2. **Dr. Hagen-Heinrich Hennies**

   nacido el 31 de enero 1944

   domiciliado en Eicherscheid 56, 52152 Simmerath,

   identificado con su documento oficial de identificación,

3. Señora **Dr. Babett-Yvonne Kögel.**

   nacida el 8 de agosto 1962,

   domiciliada en Am Daens 28, 52379 Langerwehe,

   a quien conozco en persona.

LUZ AR...
...
Recolue...

Aachen, 14 de abril 2000

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Protocolo notarial No. 238 del 2000

Certifico al autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por el señor

1. **Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt**

   nacido el 31 de julio 1951,

   domiciliado en Hahnenweg 2, 51061 Colonia,

   a quien conozco en persona y quien aquí obra en nombre de la firma Grünenthal GmbH, domiciliada en Aachen, inscrita en el Registro de Comercio de Aachen bajo HR B 3564.

así como las firmas antecedents puestas ante mí por los señores

2. **Dr. Bernd Sundermann**

   nacido el 21 de mayo 1968,

   domiciliado en Theresienstraße 1, 52072 Aachen

identificado con su documento oficial de identidad,

3. **Dr. Helmut Heinrich Buschmann**

nacido el 8 de diciembre 1960,

domiciliado en Austraß 2, 52066 Aachen,

identificado con su documento oficial de identidad.

Aachen, 17 de febrero 2000

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Johannes Schneider - Notario de Aachen

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Schneider, notario de Aachen, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario está facultado para realizar ese acto oficial.

Aachen, 21 de febrero 2000

El Presidente del Tribunal Regional

p.e. Fdo.: firma ilegible

(Zerbes)

(sello redondo en tinta)

EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL DE AACHEN

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes hasta por el Consulado de Colombia en Bonn bajo los números 043 y 163 del 06 de abril 2000 y por el Ministerio de Relaciones de Colombia bajo los números 161644 y 161645 del 16 de mayo 2000.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US$ 107,-- y 22,--, respectivamente.

****

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 17 de mayo 2000.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL TEXTO

2000 MAY 18 P 2:37

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

162864

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS AACHEN

CESIÓN Y PODER

El (los) suscrito(s)
ver anexo

en consideración al pago de la suma de
( ) que he(mos) recibido, por el presente documento cedo (cedemos) a
Grünenthal GmbH

una compañía constituída de conformidad con las leyes de la **Rep. Fed. de Alemania**
con oficinas en
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen,Alemania

todos los derechos y títulos sobre la Invención denominada Derivados de 3-Amino-3-Arilpropano-1-Ol-, su preparación y Uso
EL CESIONARIO firma también al presente y declara que acepta dicha cesión y que confiere poder especial pero amplio y bastante cuanto en derecho se requiere a
Lloreda Camacho & Co.

domicilados en
Calle 72 No. 5-83 Piso 6
Santa Fé de Bogotá
para que conjunta o sepradamente gestionen ante las competentes Oficinas o Autoridades Nacionales de Colombia la obtención del correspondiente certificado de patente para dicha invención.
Los apoderados mencionados podrán realizar todos los actos necesarios o convenientes para fines indicados y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones: a) obtención de patentes de invención, diseños industriales y modelos de utilidad; su prórroga, inscripción de su traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan pudiendo en todos los actos y gestiones arriba determinados sustituir este mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

ASSIGMENT AND POWER OF ATTORNEY

The undersigned
see encl.

In consideration of the sum of
( ), the receipt of which is hereby acknowledged, by these presents do sell, assign and transfer unto
Grünenthal GmbH

a corporation organized under the laws of
Germany

having a place of business at
Zieglerstr. 6, 52078 Aachen, Alemania

all rights and title to the invention related to
"3-Amino-3-arylpropan-1-ol derivatives, their preparation and use" relating to DE 199 15 602.6 of 07 April 1999
THE ASSIGNEE signs these presents and declares that accepts the aforesaid assingment and that grants special power of attorney, full and suficient as required by law to
Lloreda Camacho & Co.

domiciled in Calle 72 No. 5-83 Piso 6
Santa Fé de Bogotá
to represent the company, jointly or seprately, before the competent National Offices and Authorities of Colombia to apply for and obtain the corresponding letters Patent for said invention.

The said attorneys shall be empowered to take all steps that might be convenient or necessary for the purpose above stated, for which purpose we authorize said attorneys to represent us before any authorities or persons, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and Industrial designs, its extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of opossition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out Court.

Grünenthal GmbH

Dr. Pâques
(General Manager)

i. V.
i. V. Dr. Hellfeldt
(Head of Patent Department)

Dr. Bernd Sundermann
Oppenhoffallee 83 - 85
D-52066 Aachen
Federal Republic of Germany

17.02.00 B. Sundermann
(Date, Signature)

Dr. Hagen-Heinrich Hennies
Eicherscheid 56
D-52152 Simmerath
Federal Republic of Germany

H.-H. Hennies
(Date, Signature)

Dr. Babette-Yvonne Kögel
Am Daens 28
D-52379 Langerwehe-Hamich
Federal Republic of Germany

(Date, Signature)

Dr. Helmut Buschmann
Austraße 2
D-52066 Aachen
Federal Republic of Germany

17.2.00 H. Buschmann
(Date, Signature)

G 2903-CO

P O D E R - POWER OF ATTORNEY

110

Conste q yo/nosotros suscrito/s (Be it known that I/we undersigned)

Grünenthal GmbH

domiciliado/s en (residing at):

Zieglerstraße 6, D-52078 Aachen, Federal Republic of Germany

Por el presente nombro/amos a (do hereby appoint):

José Lloreda Camacho y/o José Antonio Lloreda y/o Aura Dueñas Rodríguez y/o Gustavo Tamayo y/o Angela María Restrepo y/o Manfredo Muchall y/o Manfredo Baumatz

conjunta o separadamente mi/nuestro apoderado verdadero y legal con poder amplio y suficiente para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de Registros, Renovaciones, Traspasos, Fusiones, Cambios de Nombre, Licencias de Uso y Cancelaciones de Marcas de Fabrica, de Comercio, de Servicio, de Nombres Comerciales, Expresiones o Señales de propaganda, Modelos y Diseños Industriales, Ornamentales y/o de Utilidad, Patentes de Invención, Especialidades farmacéuticas, como cualquier otra forma de Propiedad Industrial y/o Intelectual y ejerciten las acciones civiles y/o penales contra todas aquellas personas o sociedades que fabriquen, imiten, usurpen, usen o exploten indebidamente mi/nuestras marcas, patentes de invención y modelos y diseños industriales, ornamentales y/o de utilidad debidamente registrados o los productos u objetos protegidos por las mismas o ejecuten cualesquier actos de competencia desleal o ilicita en perjuicio del otorgante; para aceptar las cesiones de marcas y patentes, modelos y diseños que se hagan alotorgante; para que se opongan judicial y/o administrativamente a todo registro y/o solicitud de registro de cualquier derecho de propiedad industrial y/o intelectual que fuere perjudicial a mi/nuestros legitimos intereses, incluyendo el de marcas que se confundan con alguna o algunas de las marcas que tengo/tenemos registradas o registraren en lo sucesivo o que fueren de dominio público, para que pidan judicialmente la nulidad de aquellas marcas, patentes, modelos o diseños que infrinjan los derechos reconocidos al otorgante por las leyes; para que intervengan en los juicios de oposición al registro de marcas y/o patentes y/o modelos que deban iniciarse o se hayan iniciado ya, o en cualesquier otros que se refieran a los objetos para los que este mandato se extiende, a cuyo efecto le faculto/amos para que en su nombre y representación dé/den ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, hacer declaraciones y reclamos, formular descripciones, enmiendas; comparecer ante las autoridades administrativas y judiciales de cualquier fuero, instancia o jurisdicción, incluyendo la penal; dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado, presentando escritos, demandas, contestaciones, solicitudes, protestas, declaraciones, apelaciones, peritos, testigos y demás elementos de prueba; para que soliciten y obtengan indemnizaciones y resarcimientos de daños y perjuicios y hagan uso de todos los derechos y recursos que las leyes le conceden para el mejor desempeño del presente poder, practicando tanto las gestiones judiciales como extrajudiciales que la otorgante misma haria personalmente y para responder a todas las reclamaciones o demandas que se presenten por causa de la solicitud o registro; obiar todos los impuestos y efectuar pagos determinados por la ley, justificar explotaciones, tramitar prórrogas y excusas de implantación de privilegios, obtener pruebas; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis/nuestros intereses; quedando facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los Jueces que sean competentes, pudiendo transigir, someter a árbitros, desistir, allanarse, percibir, apelar, recurrir de casación y de amparo y ejercitar todas las demás facultades que resulten necesarias; y por la presente declaro/declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dicho(s) apoderado(s) hiciere(n) en mi/nuestro beneficio, dándole(s) asimismo facultad para sustituir el presente poder si lo juzgare(n) conveniente y en caso necesario revocar dichas sustituciones, y sin que este poder quede revocado por otro posterior si no se manifiesta expresamente.

jointly or singly as our true and legal attorneys wit ample and sufficient Power to: apply to the prope national Offices and Authorities, for obtainin Registrations, Renewals, Assignments, Mergers, Change o Name, Licences of use and Cancellation of Trademarks Tradenames, Service Marks, Commercial Names, Advertisin Slogans and Signs, Industrial Ornamental and/or Utility Models and Desigyns, Patents of Invention, Pharmaceutica Preparations, as any other form of Industrial and/o Intelectual Property, and exercise civil and/or pena actions against persons and corporations whic manufacture, counterfeit, usurp, use or exploi illegally my/our Trademarks, Patents of Invention an Industrial Ornamental and/or Utility Models and Designs duly registered or the products or articles protected b same; to execute any actions against unfair o illega competition to detriment of grantors, accept th assignment of Trademarks and Patents, Models and Design in favor of the grantors; to oppose by means o administrative and/or judicial actions the registratio and/oe application for registration of any industria and/or Intelectual Property that might be detrimental t my/our lawful interests, including Trademarks confusin ly similar to my/our registered Trademark/s or tha might be registered or belong to public domain; to appl to the judicial authorities for nullity of thos trademarks, patents, models and designs that infring the rights granted by law; to intervene on my/our behal in legal proceedings in opposition cases filed agains the registration of trademarks and/or Patents and/o Models, that has to be or is already initated, or in an other case, over which the power is exercised; to whic end, I (we) hereby authorize him/them to take in ou name and representation all steps befor said authoritie for the object stated, to file petitions, mak declarations and objections, prepare descriptions an amendments; to appear before administrative authoritie and before Courts of any Judicial Power, Instance o Jurisdiction, including penal injuction proceedings; t take before said authorities all steps necessary to suc effect, by presenting briefs, demands, pleadings, petitions, declarations, appeals; to name experts an wittnesses and to give any kind o evidences; to appl for and obtain indemnities for damages and reparation and make use of all the rights and resources that ar conceded by law for better accomplishment of the present Power, taking all judicial and extrajudicial measure that the grantors themselves would personalty take; t answer for any claims or suits that may arise from th application or registration; to pay all taxes an installments and effect all other payments prescribed b law, to perform workings, to request extensions an exemptions of implantation of Patents, to procure proofs; to receive all documents and securities, giving proper receipts, to comply with all other requirements and in short, take all those measures which they ma deem fit for the protection of my/our interests; an I/we authorize said grantee/s to act on our behalf as complainant as well as defendant before the competent Judges, with full power to make arrangements, submit t arbitrators, to desist, to collect, to appeal, to make motions of vacate and to file actions for relief, wit all such powers as may be required; and I/we hereb declare from now as valid and good all that the said grantee/s may do for my/our benefit, authorizing him/them also to substitute the present if he/they think(s) proper and revoke such substitutions, if necessary, whereas the present power shall not be revoked by a posterior power, but said revocation is expressly stated.

Grünenthal GmbH

i.V.

Dr. Paques
(General Manager)

i. V. Dr. Hellfeldt
(Head of Patent Dptm.)

DECLARACION NOTARIAL
(individual)

A los 14 días del mes de Febrero de 2000 compareció personalmente ante mi Notario Público Johannes Schneider at Aachen Alemania

a quién(es) doy fe de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmente(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él expresan.

El Notario Público

(sociedades)

El infrascrito Notario certifica:
que la firma que antecede y dice
Dr. Klaus Dieter Hellfeldt
Dr. Eric-Paul Paques,
es auténtica, que el signatario es
Socio Administrativo y
Secretario Administrativo
de Grünenthal GmbH

que tiene facultad para otorgar este poder, y que dicha compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de República Federal de Alemania

Todos los hechos anteiores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe

El Notario Público

(Con legalización Consular)

NOTRIAL CERTICATE
(individual)

On this 14th day of february 2000 personally appeared before me a Notary Public Johannes Schneider at Aachen Germany

to me known, and known to the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies:
that the preceding signature reading:
Dr. Klaus Dieter Hellfeldt
Dr. Eric-Paul Paques,
is authentic, that the signed is
managing partner and managing clerk
of Grünenthal GmbH
and that they are empowered to grant this power, and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of Federal Republic of Germay

All athe foregoing fact are known to the Notary due his having examinded the respective documents to which he, the Notary attest
Granted and signed at

Notary Public

(With Consular legalization)

Urkundenrolle Nummer 203 für 2000

Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

1. Herrn **Dr. Eric Paul Pâques,**
geboren 16. Juni 1954,
wohnhaft Ronheider Berg 255 in 52076 Aachen,
von Person bekannt,

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen,

sowie die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften von

2. Herrn **Dr. Hagen-Heinrich Hennies,**
geboren 31. Januar 1944,
wohnhaft Eicherscheid 56 in 52152 Simmerath,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

3. Frau **Dr. Babette-Yvonne Kögel,**
geboren 8. August 1962,
wohnhaft Am Daens 28 in 52379 Langerwehe,
von Person bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 14. Februar 2000

Notar

Urkundenrolle Nummer 238 für 2000

Die vorstehende, vor mir gefertigte Unterschrift von

1. Herrn **Dr. Klaus Dieter Kurt Hellfeldt,**
geboren 31. Juli 1951,
wohnhaft Hahnenweg 2 in 51061 Köln,
von Person bekannt,

hier handelnd für die im Handelsregister Aachen unter HR B 3564 eingetragene Grünenthal GmbH in Aachen

sowie die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften von

2. Herrn **Dr. Bernd Sundermann,**
geboren 21. Mai 1968,
wohnhaft Theresienstraße 1 in 52072 Aachen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

3. Herrn **Dr. Helmut Heinrich Buschmann,**
geboren 8. Dezember 1960,
wohnhaft Austraße 2 in 52066 Aachen,
ausgewiesen durch amtlichen Lichtbildausweis,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 17. Februar 2000

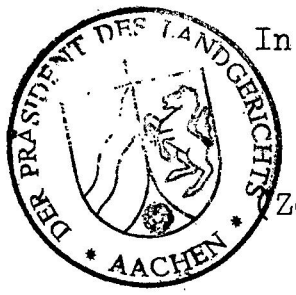
Notar

Die Echtheit der Unterschriften des Notars Schneider in Aachen und die Echtheit der Dienstsiegel werden beglaubigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung nach den deutschen Gesetzen befugt ist.

Aachen, den 21. Februar 2000

Der Präsident des Landgerichts

In Vertretung



(Zerbes)

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN

CERTIFICACION No. 043

El suscrito Consejero Encargado de Funciones Consulares en Bonn, Alemania

CERTIFICA:

1. Que el señor HELMUT ZERBES, quien da fe de los apoderados abajo mencionados, ejercía las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Aachen, en la fecha indicada y que la firma y el sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2. Que la sociedad GRÜNENTHAL GMBH domiciliada en Aachen, Alemania, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple con su objeto conforme a las mismas.

3. Que los Doctores. Erich Paul Pâques, y Klaus Dieter Kurt Hellfeldt cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor SCHNIEDER, notario de Aachen, son sus representantes legales en este país.

Certificación expedida a petición de la parte interesada, en Bonn, República Federal de Alemania, a los seis días del mes de abril del año dos mil (2.000).

DERECHOS: US-$ 107,- = DM 235,40

Dr. IVAN OROZCO ABAD
Consejero
Encargado de Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

161644

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 16 12:00

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

115

CONSULADO DE COLOMBIA

Konsulat von Kolumbien

BONN

Johanniter Str. 14 53113 Bonn
Tel.: 0228/230900 Fax.: 0228/230290

FECHA: 06 de Abril del 2000 NUMERO: 163

EL CONSEJERO ENCARGADO DE FUNCIONES CONSULARES DE COLOMBIA
en Bonn, República Federal de Alemania

CERTIFICA

que el señor HELMUT ZERBES que autoriza el presente documento, ejercía en la fecha allí expresada las funciones de Vicepresidente del Tribunal Regional de Aachen, Alemania y la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. No se asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Dr. Iván Orozco Abad
Consejero
Encargado de Funciones Consulares

Derechos cancelados en US Dólares	22,-
Impuesto de Timbre:	7,-
Fondo Rotatorio:	15,-

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

161645

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 16 12:40

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

