

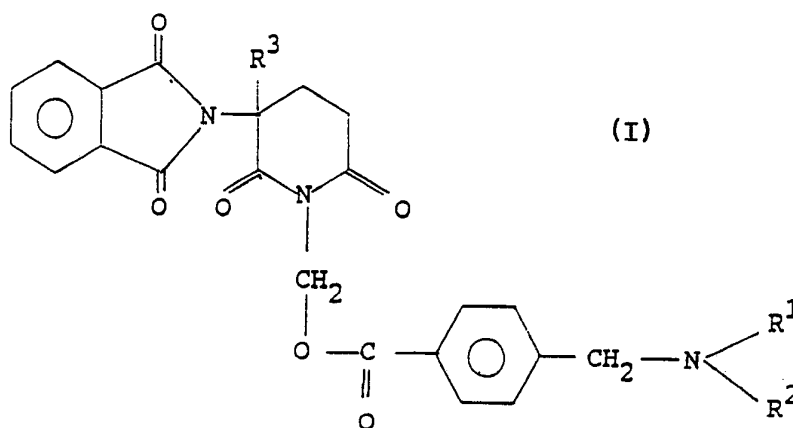


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 401/04, A61K 31/445	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/18496 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Oktober 1992 (29.10.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00790 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. April 1992 (08.04.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 12 566.5 17. April 1991 (17.04.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GRÜN- ENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstraße 6, D-5100 Aachen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : EGER, Kurt [DE/DE]; Alte Landstraße 15/4, D-7400 Tübingen (DE). EHNIN- GER, Gerhard [DE/DE]; Schönbuchstraße 51, D-7405 Dettenhausen (DE). STUHLER, Alfred [DE/DE]; Wei- lerstraße 18/1, D-7902 Blaubeuren (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (eu- ropäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (eu- ropäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: NEW THALIDOMIDE DERIVATIVES, METHOD OF MANUFACTURE AND USE THEREOF IN MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE THALIDOMIDDERIVATE, EIN VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DIE VERWENDUNG DERSELBEN IN ARZNEIMITTELN



(57) Abstract

New thalidomide derivatives of formula (I), medicaments containing those compounds, and a method for manufacturing them are disclosed.

(57) Zusammenfassung

Es werden neue Thalidomidderivate der Formel (I), diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel sowie ein Verfahren zu deren Herstellung offenbart.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

5

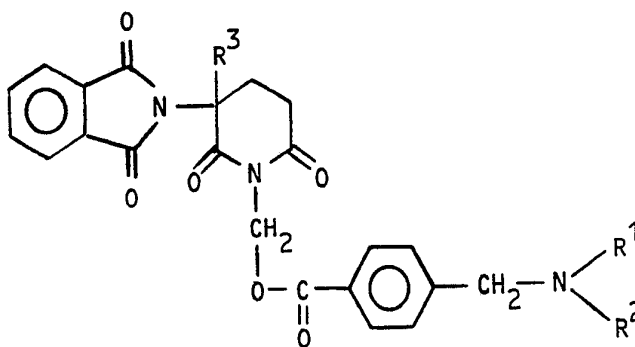
10

Neue Thalidomidderivate,
ein Verfahren zu deren Herstellung
sowie die Verwendung derselben in Arzneimitteln

15

Die Erfindung betrifft neue Thalidomidderivate der allgemeinen Formel I

20



25

30

diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Arzneimittel.

35

Es ist bekannt, daß Thalidomid (3-Phthalimido-piperidin-2,6-dion) immunsuppressiv und immunmodulierend wirksam ist. Für die therapeutische Anwendung dieser Verbindung ist jedoch deren geringe Wasserlöslichkeit von großem Nachteil mit der Folge, daß Thalidomid bisher nur oral verabreicht werden kann und es dadurch bei Erkrankungen,

welche mit großen Schleimhautdefekten im Gastrointestinaltrakt einhergehen, wie beispielsweise der Graft-versus-Host-Disease, zu Resorptionsstörungen und damit verbunden zu beträchtlichen Schwankungen der Plasmaspiegel kommt.

5

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand daher in der Entwicklung wasserlöslicher Thalidomidderivate, die eine mit Thalidomid mindestens vergleichbare immunsuppressive und immunmodulierende Wirkung besitzen und sich insbesondere zur parenteralen Applikation eignen.

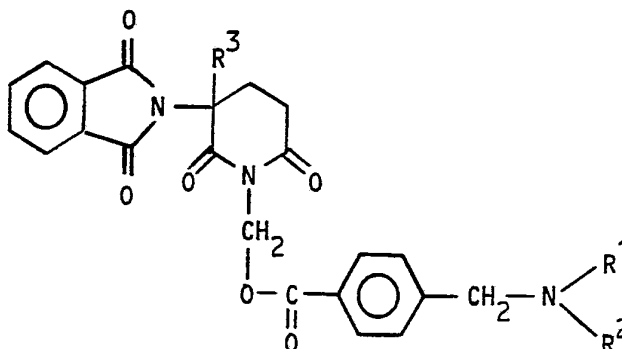
10

Es wurde gefunden, daß neue Thalidomidderivate die an sie gestellten Anforderungen erfüllen.

15

Erfindungsgegenstand sind dementsprechend Thalidomidderivate der allgemeinen Formel I

20



25

in der die Reste R¹ und R² gleich oder verschieden sind und jeweils eine C₁₋₆-Alkylgruppe oder R¹ und R² zusammen -CH₂CH₂-X-CH₂CH₂- bedeuten, R³ H oder CH₃ und X O oder NH ist, und/oder deren Salze in racemischer oder optisch aktiver Form.

30

Bevorzugt werden Thalidomidderivate, in denen der Rest R³ H bedeutet. Thalidomidderivate, in denen die Reste R¹ und R² zusammen -CH₂CH₂OCH₂CH₂- oder -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-, insbesondere -CH₂CH₂OCH₂CH₂- bedeuten, sind besonders bevorzugt.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wasserlöslich und in wäßrig gelöster oder dispergierter Form stabil, so daß sie insbesondere zur parenteralen Applikation an Menschen geeignet sind.

5

Weiterer Erfindungsgegenstand sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein Thalidomidderivat und/oder wenigstens ein entsprechendes Salz in racemischer oder optisch aktiver Form erhalten.

10

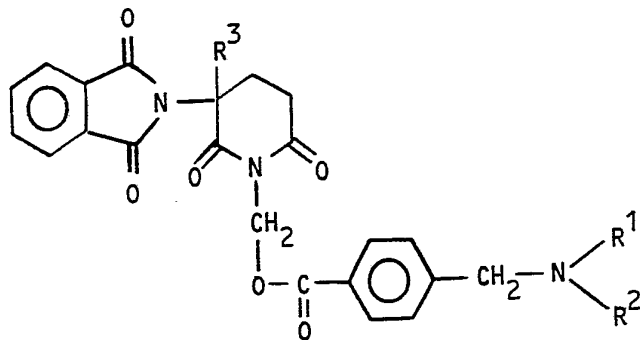
Die insbesondere für die parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen Zubereitungsformen, wie Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen, Salben, Pasten, Gele, Wirkstoffe in einem Depot in
15 gelöster Form oder Pflaster, sind an sich bekannt, und die Einarbeitung der erfindungsgemäßen Verbindungen in diese Zubereitungsformen wirkt für den Fachmann keinerlei Probleme auf. Bei der erfindungsgemäßen Herstellung dieser Arzneimittel muß selbstverständlich mit der üblichen Sorg-
20 falt bei Auswahl der Trägermaterialien, Hilfs- und Zusatzstoffe, beispielsweise Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Netzmittel, Bindemittel, Farbstoffe und Aromastoffe, vorgegangen werden. Insbesondere ist auf Sterilität und - sofern die erfindungsgemäßen
25 Arzneimittel in flüssiger Form vorliegen - Isotonie zu achten.

Zur Behandlung von Erkrankungen des Immunsystems wie Lepra, Becet-Syndrom, Lupus erythematodes, Prurigo nodularis, Mundaphten bei Aids-Kranken, Colitis ulcerosa und
30 insbesondere zur Behandlung der Graft-versus-Host-Disease, können die erfindungsgemäßen Arzneimittel intravenös, intradermal, intramuskulär und intranasal sowie örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und
35 an den Augen, appliziert werden.

Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von Thalidomidderivaten der allgemeinen Formel I

5

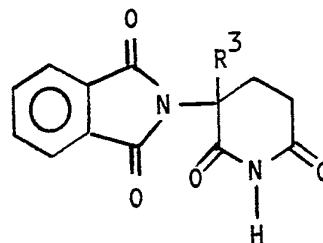
10



15

in der die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen $-CH_2CH_2-X-CH_2CH_2-$ bedeuten, R^3 H oder CH_3 und X O oder NH ist, und/oder deren Salze in racemischer oder optisch aktiver Form, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

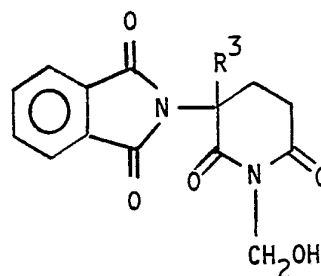
20



25

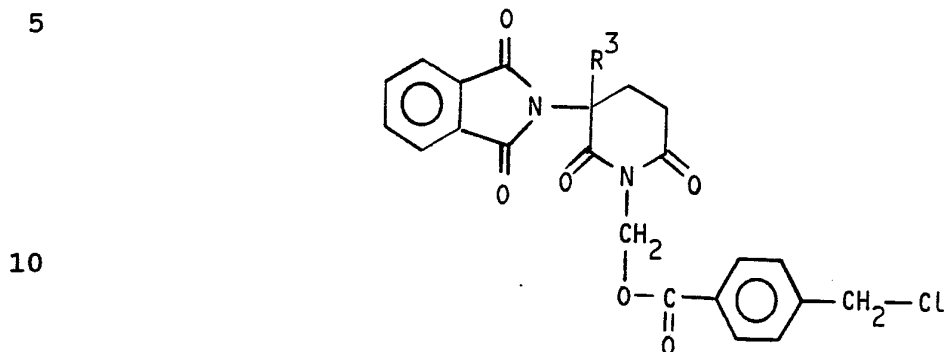
in racemischer oder optisch aktiver Form mit Formaldehyd zu einer N-Hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel III

30



35

umsetzt, die erhaltene N-Hydroxymethylverbindung mit 4-Chlormethylbenzoesäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in einen Ester der allgemeinen Formel IV



überführt und aus diesem durch Umsetzung mit einem Di(C_{1-6} -alkyl)amin, Morpholin oder Piperazin ein Thalidomidderivat der allgemeinen Formel I herstellt, aus welchem man gegebenenfalls mit einer Säure ein entsprechendes Salz erhält.

20 Als Ausgangsverbindung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Thalidomidderivate wird vorzugsweise Thalidomid eingesetzt, das am Glutarimidstickstoffatom mit Formaldehyd in bekannter Weise hydroxymethyliert wird. Nach Umsetzung mit 4-Chlormethylbenzoesäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wird durch Umsetzung von vorzugsweise Morpholin oder Piperazin, besonders bevorzugt Morpholin, in Gegenwart eines Alkalihalogenids, beispielsweise Natriumjodid, in einem wasserfreien Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch ein

25 erfindungsgemäßes Thalidomidderivat erhalten, das anschließend gewünschtenfalls mit einer Säure, beispielsweise Salzsäure, gegebenenfalls in Gegenwart eines C_{1-3} -Alkylalkohols in ein entsprechendes Salz überführt wird.

30

BeispielHerstellung von N-(4-Morpholinomethyl-benzoyloxymethyl)-thalidomid, Hydrochloridsalz

5

2,58 g Thalidomid wurden in 30 ml 35 gew.-%-iger Formaldehyd-Lösung bis zur Bildung einer klaren Lösung unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf 20° C abgekühlt. Nach 24 Stunden wurde filtriert, der Rückstand mit 3 gew.-%-iger Formaldehydlösung gewaschen und getrocknet. Es wurde N-Hydroxymethyl-thalidomid mit einem Schmelzpunkt von 165° C in 70 %-iger Ausbeute erhalten.

10

1,1 g N-Hydroxymethyl-thalidomid, 0,68 g 4-Chlormethylbenzoesäure, 1,03 g Dicyclohexylcarbodiimid und 0,06 g 4-Pyrrolidinopyridin in 25 ml Dichlormethan wurden 24 Stunden bei 20° C gerührt. Anschließend wurde Cyclohexylharnstoff abfiltriert und Dichlormethan destillativ entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Ethanol umkristallisiert. Es wurde N-(4-Chlormethyl-benzoyloxymethyl)thalidomid mit einem Schmelzpunkt von 215 - 220° C in 60 %-iger Ausbeute erhalten.

15

20

880 mg N-(4-Chlormethyl-benzoyloxymethyl)thalidomid, 350 mg Morpholin und 20 mg Natriumjodid wurden in absolutem Aceton 24 Stunden bei 20° C gerührt. Anschließend wurde Aceton destillativ entfernt und der ölige Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel 60 (Elutionsmittel: Ethylacetat) gereinigt. Das erhaltene Öl wurde in ethanolischer Salzsäure gelöst und nach Zugabe von Diethylether ausgefällt. Nach Umkristallisieren in Ethanol wurde N-(4-Morpholinomethyl-benzoyloxymethyl)thalidomid, Hydrochloridsalz mit einem Schmelzpunkt von 236° C in 40 %-iger Ausbeute erhalten.

25

30

35

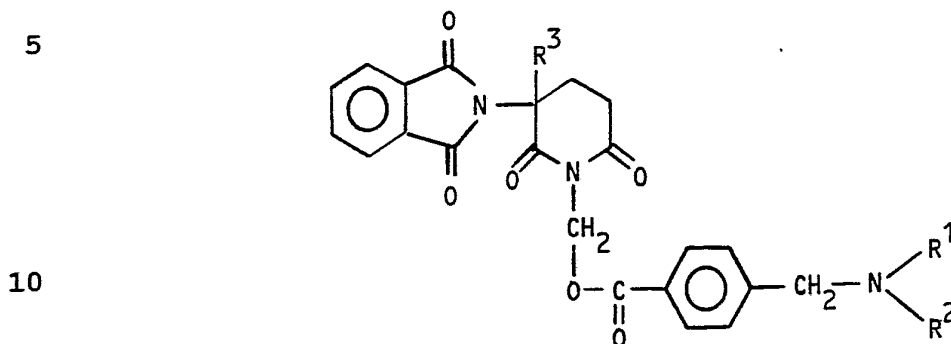
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆):

2,08, 2,62 (m, m, 2H, CH₂-CH);

2,84, 2,91 (m, m, 2H, CH₂CO);
3,10, 3,70 (m, m, 8H, -CH₂-CH₂);
4,41 (s, 2H, -CH₂-N);
5,35, 5,43 (dd, 1H, CH-CH₂);
5 5,92 (d, 2H, N-CH₂-O);
7,72, 7,92 (m, m, 8H, aromat.);
11,20 (s, 1H, H⁺)

Patentansprüche

- 1) Thalidomidderivate der allgemeinen Formel I



15 in der die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen $-CH_2CH_2-X-CH_2CH_2-$ bedeuten, R^3 H oder CH_3 und X O oder NH ist, und/oder deren Salze in racemischer oder optisch aktiver Form.

- 20 2) Thalidomidderivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 H ist.

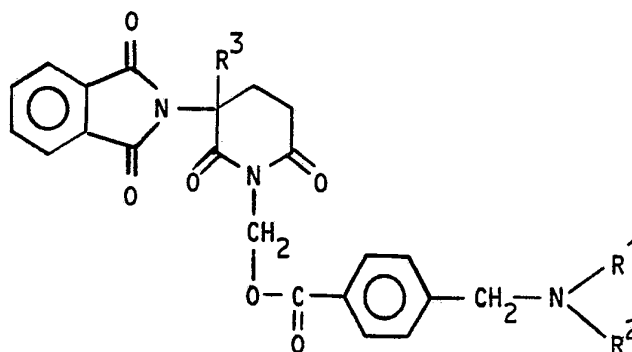
- 25 3) Thalidomidderivate nach einem oder beiden der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^1 und R^2 zusammen $-CH_2CH_2-X-CH_2CH_2-$, vorzugsweise $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ bedeuten.

- 30 4) Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff wenigstens ein Thalidomidderivat und/oder wenigstens ein entsprechendes Salz in racemischer oder optisch aktiver Form gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 enthält.

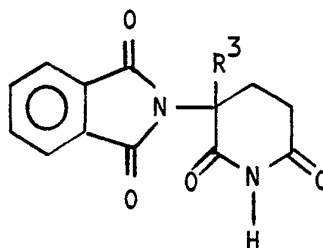
- 35 5) Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zur parenteralen Applikation geeignet ist.

6) Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 4 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man wenigstens ein Thalidomidderivat und/oder wenigstens ein entsprechendes Salz in racemischer oder optisch aktiver Form gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 in bekannter Weise mit Hilfs- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls Trägermaterialien verarbeitet und aus dem erhaltenen Gemisch eine Einzeldosierungsform herstellt.

7) Verfahren zur Herstellung von Thalidomidderivaten der allgemeinen Formel I

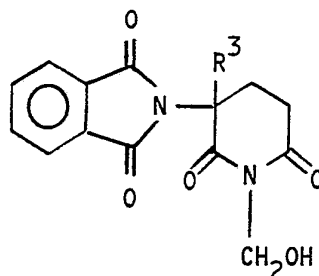


in der die Reste R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils eine C_{1-6} -Alkylgruppe oder R^1 und R^2 zusammen $-CH_2CH_2-X-CH_2CH_2-$ bedeuten, R^3 H oder CH_3 und X O oder NH ist, und/oder deren Salze in racemischer oder optisch aktiver Form, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in racemischer oder optisch aktiver Form mit Formaldehyd zu einer N-Hydroxymethylverbindung der allgemeinen Formel III

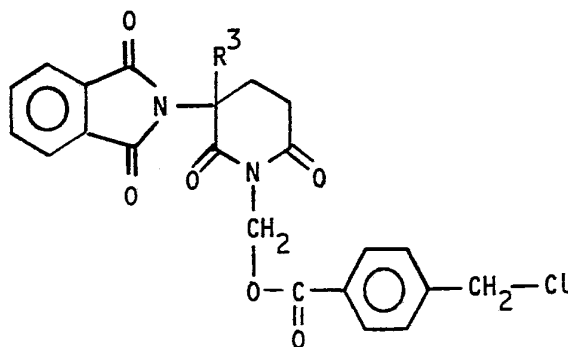
5



10

umsetzt, die erhaltene N-Hydroxymethylverbindung mit 4-Chlormethylbenzoesäure in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in einen Ester der allgemeinen Formel IV

15



20

25

überführt und aus diesem durch Umsetzung mit einem Di(C₁₋₆-alkyl)amin, Morpholin oder Piperazin ein Thalidomidderivat der allgemeinen Formel I herstellt, aus welchem man gegebenenfalls mit einer Säure ein entsprechendes Salz erhält.

30

8) Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Ester der allgemeinen Formel IV mit Morpholin oder Piperazin, vorzugsweise mit Morpholin umsetzt.

35

9) Verfahren zur Behandlung von an Erkrankungen des Immunsystems leidenden Patienten, dadurch gekennzeichnet, daß man den Patienten eine effektive Dosis wenigstens eines Thalidomidderivates und/oder wenigstens

eines entsprechenden Salzes in racemischer oder optisch aktiver Form gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 verabreicht.

- 5 10) Verfahren zur Behandlung der Graft-versus-Host-Disease, dadurch gekennzeichnet, daß man den Patienten eine effektive Dosis wenigstens eines Thalidomidderivates und/oder wenigstens eines entsprechenden Salzes in racemischer oder optisch aktiver Form gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 verabreicht.
- 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/00790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁵: C 07 D 401/04 A 61 K 31/445

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)

Int.Cl.⁵: C 07 D 401/00

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 practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE, A, 1670391 (GRÜNENTHAL) 5 November 1970, see examples 1,2 --	1-5
A	DE, A, 1545706 (GRÜNENTHAL) 9 October 1969, see claims 1-4 --	1-5
A	DE, A, 1545672 (GRÜNENTHAL) 5 August 1969, see the whole document --	1-5
A	GB, A 768821 (GRÜNENTHAL) 20 February 1957, see the whole document --	1-5
A	Scientia Pharmaceutica, volume 49, No: 1, 30 March 1981, H. KOCH: "Die Arenoxid-Hypothese der Thalidomid-Wirkung: Überlegungen zum molekularen Wirkungsmechanismus des "klassischen" Teratogens", pages 67-99, see the whole document	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 June 1992 (05.06.92)

Date of mailing of the international search report

30 July 1992 (30.07.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9200790
SA 58337

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 10/07/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 1670391	05-11-70	BE-A- 680696	07-11-66
		CH-A- 478117	15-09-69
		CH-A- 485707	15-02-70
		FR-A- 1592059	11-05-70
		FR-M- 5806	19-02-68
		GB-A- 1075420	
		NL-A- 6606210	10-11-66
		OA-A- 1951	04-02-70
		US-A- 3560495	02-02-71
		US-A- 3563986	16-02-71
		DE-A, B 1545672	07-08-69
		DE-A- 1545706	09-10-69
		DE-A- 1545707	12-06-69
DE-A- 1545706	09-10-69	BE-A- 680696	07-11-66
		CH-A- 478117	15-09-69
		CH-A- 485707	15-02-70
		DE-A, B 1545672	07-08-69
		DE-A- 1545707	12-06-69
		DE-A- 1670391	05-11-70
		FR-A- 1592059	11-05-70
		FR-M- 5806	19-02-68
		GB-A- 1075420	
		NL-A- 6606210	10-11-66
		OA-A- 1951	04-02-70
		US-A- 3560495	02-02-71
		US-A- 3563986	16-02-71
DE-A- 1545672	07-08-69	BE-A- 680696	07-11-66
		CH-A- 478117	15-09-69
		CH-A- 485707	15-02-70
		DE-A- 1545706	09-10-69
		DE-A- 1545707	12-06-69
		DE-A- 1670391	05-11-70
		FR-A- 1592059	11-05-70
		FR-M- 5806	19-02-68
		GB-A- 1075420	
		NL-A- 6606210	10-11-66
		OA-A- 1951	04-02-70

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**EP 9200790
SA 58337

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 10/07/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 1545672		US-A- 3560495	02-02-71
GB-A- 768821		None	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/00790

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.C1.5 C 07 D 401/04 A 61 K 31/445

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.C1.5	C 07 D 401/00

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹

Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	DE,A,1670391 (GRÜNENTHAL) 5. November 1970, siehe Beispiele 1,2 ---	1-5
A	DE,A,1545706 (GRÜNENTHAL) 9. Oktober 1969, siehe Ansprüche 1-4 ---	1-5
A	DE,A,1545672 (GRÜNENTHAL) 5. August 1969, siehe Insgesamt ---	1-5
A	GB,A, 768821 (GRÜNENTHAL) 20. Februar 1957, siehe Insgesamt ---	1-5
A	Scientia Pharmaceutica, 49. Jahrgang, Nr. 1, 30. März 1981, H. KOCH: "Die Arenoxid-Hypothese der Thalidomid-Wirkung. Überlegungen zum molekularen Wirkungsmechanismus des "klassischen" Teratogens", Seiten 67-99, siehe Insgesamt -----	1-5

⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :

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

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 05-06-1992	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 30.7.92
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des Bevollmächtigten Bediensteten

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200790
SA 58337

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 10/07/92
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 1670391	05-11-70	BE-A- 680696	07-11-66
		CH-A- 478117	15-09-69
		CH-A- 485707	15-02-70
		FR-A- 1592059	11-05-70
		FR-M- 5806	19-02-68
		GB-A- 1075420	
		NL-A- 6606210	10-11-66
		OA-A- 1951	04-02-70
		US-A- 3560495	02-02-71
		US-A- 3563986	16-02-71
		DE-A, B 1545672	07-08-69
		DE-A- 1545706	09-10-69
		DE-A- 1545707	12-06-69
DE-A- 1545706	09-10-69	BE-A- 680696	07-11-66
		CH-A- 478117	15-09-69
		CH-A- 485707	15-02-70
		DE-A, B 1545672	07-08-69
		DE-A- 1545707	12-06-69
		DE-A- 1670391	05-11-70
		FR-A- 1592059	11-05-70
		FR-M- 5806	19-02-68
		GB-A- 1075420	
		NL-A- 6606210	10-11-66
		OA-A- 1951	04-02-70
		US-A- 3560495	02-02-71
		US-A- 3563986	16-02-71
DE-A- 1545672	07-08-69	BE-A- 680696	07-11-66
		CH-A- 478117	15-09-69
		CH-A- 485707	15-02-70
		DE-A- 1545706	09-10-69
		DE-A- 1545707	12-06-69
		DE-A- 1670391	05-11-70
		FR-A- 1592059	11-05-70
		FR-M- 5806	19-02-68
		GB-A- 1075420	
		NL-A- 6606210	10-11-66
		OA-A- 1951	04-02-70

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9200790
SA 58337

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 10/07/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 1545672		US-A- 3560495	02-02-71
GB-A- 768821		Keine	

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82