

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

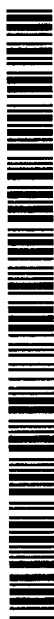


(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/78705 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 213/10, Aachen (DE). FINKAM, Michael [DE/DE]; Salierallee 217/74 18, D-52066 Aachen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04325 (81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ZA.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 1999 (22.06.1999)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, D-52078 Aachen (DE). Veröffentlicht: — Mit internationalem Recherchenbericht.
- (72) Erfinder; und Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): AKTERIES, Bernhard [DE/DE]; Franz-Wallraff-Strasse 169, D-52078



WO 00/78705 A1

(54) Title: METHOD FOR SEPARATING THE DIASTEREOMER BASES OF 2-[(DIMETHYLAMINO)METHYL]-1-(3-METHOXYPHENYL)-CYCLOHEXANOL

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR TRENUNG DER DIASTEREOMEREN BASEN VON 2- [(DIMETHYLAMINO)METHYL]-1-(3-METHOXYPHENYL)-CYCLOHEXANOL

(57) Abstract: The invention relates to a method for separating the diastereomer bases of 2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol, whereby the separation of said diastereomer bases takes place by the formation of a base hydrate.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Trennung der diastereomeren Basen von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol beschrieben, wobei die Trennung der diastereomeren Basen über die Bildung eines Basen-hydrates erfolgt.

5

10

15

20

Verfahren zur Trennung der diastereomeren Basen von
25 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-
cyclohexanol

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung und
Diastereoisomerentrennung von 2-[(Dimethylamino)-
30 methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol.

Diese Verbindung und ihre Salze sind von pharmazeuti-
schem Interesse. Das Tramadol-Hydrochlorid,
CA-No 36282-47-0 (\pm)-trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-
35 (3-methoxyphenyl)cyclohexanol Hydrochlorid ist als

hochwirksames Analgetikum seit längerer Zeit auf dem Markt eingeführt.

Die Bezeichnung der cis/trans-Isomeren in dieser Erfindungsbeschreibung ist nicht die Bezeichnung nach IUPAC-Nomenklatur.

Die bekannten Reinigungs- und Trennverfahren US 3,830,934 und DE-OS 4 330 240 für das oben genannte Tramadol-Hydrochlorid beruhen auf der Umsetzung des diastereoisomeren Basengemisches mit Mineralsäuren und anschließender fraktionierter Kristallisation aus organischen Lösungsmitteln. Nachteilig bei dieser Verfahrensweise ist, daß sie zu mehreren weiter zu bearbeitenden Fraktionen führt, was die Wirtschaftlichkeit stark mindert. Ebenso ist, da zum Teil konzentrierte Mineralsäuren verwendet werden, bei dieser Verfahrensweise aufgrund der Säurelabilität der tertiären Alkoholfunktion das Auftreten von Zersetzungsprodukten unvermeidbar. Desweiteren läßt sich eine Trennung der cis/trans-Isomeren über die vorgenannten Verfahren nur erreichen, wenn das Isomerenverhältnis der zutrennenden Basenmischung größer als 75 : 25 trans zu cis ist.

In WO 99/03820 ist ein Verfahren zur Herstellung von reinem cis-Tramadol-Hydrochlorid beschrieben (hier cis, weil Bezeichnung nach IUPAC-Nomenklatur), bei dem aus den Grignardbasen durch Zusatz von Wasser ein Monohydrat der entsprechenden cis-Tramadolbase erhalten und abgetrennt wird.

Üblicherweise beträgt das trans/cis-Isomerenverhältnis der zu trennenden diastereomeren Basenmischungen bei allen bisher bekannten Verfahren 80 : 20 und größer. Nach DE-OS 4 330 240 bzw. US 5,414,129 liegt es beispielsweise bei 86 : 14.

Es besteht jedoch auch ein Interesse, das gewünschte trans-Isomere aus Mischungen, welche die diastereomeren Basen in einem ungünstigen Isomerenverhältnis enthalten, abzutrennen, um beispielsweise nach abweichenden Reaktionsbedingungen erhaltene Grignard-Reaktionsmischungen oder auch Mutterlaugen aufarbeiten zu können. Mutterlaugen, die nach einer ersten Fällung des gewünschten Isomeren entstehen, enthalten die diastereomeren Basen noch im trans/cis-Isomerenverhältnis von etwa 50 : 50.

Aufgabe der Erfindung ist deshalb, ein Verfahren zu entwickeln, das ohne primäre Salzbildung eine Trennung der Diastereomeren aus einem diastereomeren Basengemisch des 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanols über einen weiten Bereich des Isomerenverhältnisses ermöglicht.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Diastereomerentrennung bei 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol mit Vorteil gelingt durch Bildung eines Basenhydrates, indem einem diastereomeren Basengemisch dieser Verbindung mit einem Isomerenverhältnis von trans zu cis unter 80 : 20 Wasser oder bevorzugt organisches Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und Wasser zugesetzt werden.

Erfindungsgegenstand ist dementsprechend ein Verfahren zur Trennung der diastereomeren Basen von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol durch Behandlung mit Wasser in mindestens stöchiometrischen Mengen zur vollständigen Umsetzung der Basen und anschließende Abtrennung des präzipitierten Hydrats des trans-Diastereomeren, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Basengemisch mit einem Isomerenverhältnis von trans zu cis unter 80 : 20, vorzugsweise von 60 : 40 bis 75 : 25, eingesetzt wird.

Bei der Trennung von verunreinigten diastereomeren Basengemischen werden diese vorzugsweise vor der Umsetzung mit Wasser in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst, wobei Lösungsmittel aus der Gruppe der Alkohole, Ketone, Ester, Ether, niedermolekularen Polyalkohole oder aromatischen Kohlenwasserstoffe verwendet werden. Dabei kommt das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bevorzugt in einem Volumenverhältnis zu Wasser von 10 : 2 bis 10 : 5 zum Einsatz.

Die verwendeten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel sind vorzugsweise C₁₋₈-Alkohole, C₃₋₈-Ketone, C₂₋₈-Ester, aliphatisch, aromatisch, offenkettige und cyclische C₄₋₈-Ether, C₂₋₆-Polyalkohole oder C₆₋₉-Aromaten.

Die abgetrennten Hydratkristalle des trans-Diastereomeren werden abschließend mit einer Mischung aus dem organischen Lösungsmittel und Wasser im Volumenverhältnis von 10 : 2 bis 10 : 5 gewaschen und danach getrocknet.

Das Wasser wird mindestens in stöchiometrischen Mengen zur vollständigen Umsetzung der Basen eingesetzt. Darüber hinaus kann das Wasser und auch das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in einem breiten Mischungsverhältnis mit dem diastereomeren Basengemisch eingesetzt werden.

Die Trennung der Diastereomeren kann in einem breiten Temperaturbereich erfolgen, solange gewährleistet ist, daß bei niedrigen Temperaturen die Reaktionsmischung nicht ausfriert. Bevorzugt wird im höheren Temperaturbereich die Temperatur der Reaktionsmischung unterhalb des Schmelzpunktes des Basenhydrates gehalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß das diastereomere Basengemisch unter den oben beschriebenen Bedingungen ein Hydrat bildet und dieses Hydrat, nämlich das trans-Diastereomere, bevorzugt präzipitiert und somit eine leichte Trennung der Diastereomeren möglich ist.

Das Verfahren bietet gegenüber den bisher beschriebenen Verfahrensweisen die Vorteile, daß die Diastereomeren-trennung ohne Salzbildung (z. B. über das Hydrochlorid) erfolgen kann, daß durch die Ausbildung des Basenhydrates unerwünschte Zersetzungsprodukte einfach und wirksam vermieden werden und daß eine spätere Salzbildung mit einer Vielzahl von Säuren direkt über die Basenstufe möglich ist. Es bietet aber vor allem die Möglichkeit, diastereomere Basenmischungen zu trennen, deren trans/cis-Isomerenverhältnis stark von dem üblichen nach der Grignard-Reaktion vorliegenden Verhältnis abweicht. Insbesondere eignet es sich zur Aufarbeitung von Mutterlaugen.

Beispiele

Beispiel 1

5 50 g einer diastereomeren Basenmischung von
(±)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxy-
phenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von
trans:cis = 75:25) wurden in 100 ml Aceton gelöst. An-
schließend wurden 20 ml Wasser zugegeben und die Reak-
10 tionsmischung bei 20° C gerührt. Nach etwa 30 Minuten
setzte Kristallisation ein. Die Suspension wurde noch
90 Minuten weiter gerührt. Die Kristalle wurden von der
Mutterlauge über einen Filter abgetrennt, zweimal mit
einer Aceton/Wasser-Mischung (Volumenverhältnis 10:2)
15 gewaschen und trockengesaugt. Erhalten wurde das Hydrat
des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von 67 %
und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenverhältnis
in der Kristallfraktion betrug 98 % trans-Isomer zu 2 %
cis-Isomer.

20

Beispiel 2

25 50 g einer diastereomeren Basenmischung von (±)-
cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyph-
enyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von trans:cis =
75:25) wurden in 100 ml Isopropanol gelöst. Anschlie-
ßend wurden 50 ml Wasser zugegeben und die Reaktions-
mischung bei 45° C gerührt. Nach etwa 20 Minuten setzte
30 Kristallisation ein. Die Suspension wurde noch 90 Minu-
ten weiter gerührt. Die Kristalle wurden von der Mut-
terlauge über einen Filter abgetrennt, zweimal mit ei-
ner Isopropanol/Wasser-Mischung (Volumenverhältnis
10:5) gewaschen und trockengesaugt. Erhalten wurde das
35 Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von
64 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenver-

hältnis in der Kristallfraktion betrug 97 % trans-Isomer zu 3 % cis-Isomer.

5 Beispiel 3

50 g einer diastereomeren Basenmischung von (\pm)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von trans:cis =
10 75:25) wurden in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Anschließend wurden 25 ml Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung bei 0° C gerührt. Über Nacht setzte Kristallisation ein. Die Suspension wurde noch 90 Minuten weiter gerührt. Die Kristalle wurden von der Mutterlauge über einen Filter abgetrennt, zweimal mit einer THF/Wasser-Mischung (Volumenverhältnis 10:5) gewaschen und trockengesaugt. Erhalten wurde das Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von 66 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenverhältnis in
15 der Kristallfraktion betrug 98 % trans-Isomer zu 2 % cis-Isomer.
20

Beispiel 4

25 100 g einer diastereomeren Basenmischung von (\pm)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von trans:cis =
75:25) wurden der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt. Nach
30 drei Tagen erhielt man eine kristalline Masse die mit kaltem Ethanol/Wasser dreimal gewaschen das Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von 45 % und einer Reinheit 95%^o ergab. Das Isomerenverhältnis in der Kristallfraktion betrug 98,1 % trans-Isomer zu
35 1,9 % cis-Isomer.

Beispiel 5

Überführung eines erfindungsgemäß erhaltenen Basenhydrates in ein Salz:

5

20 g des nach Beispiel 1 erhaltenen feuchten Kristallisates wurden in 40 ml Isopropanol gelöst und unter Rühren so lange mit 36 %iger Salzsäure versetzt, bis ein pH-Wert der Lösung von kleiner 3 gemessen wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen und aus Isopropanol umkristallisiert. Erhalten wurde Tramadol-Hydrochlorid.

10

15 **Beispiel 6**

50 g einer diastereomeren Basenmischung von (\pm)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von trans:cis = 63:37) wurden in 100 ml Aceton gelöst. Anschließend wurden 20 ml Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung bei 20° C gerührt. Nach etwa 30 Minuten setzte Kristallisation ein. Die Suspension wurde noch 90 Minuten weiter gerührt. Die Kristalle wurden von der Mutterlauge über einen Filter abgetrennt, zweimal mit einer Aceton/Wasser-Mischung (Volumenverhältnis 10:2) gewaschen und trockengesaugt. Erhalten wurde das Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von 36 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenverhältnis in der Kristallfraktion betrug 97 % trans-Isomer zu 3 % cis-Isomer.

20

25

30

Beispiel 7

35

Es wurden 20 g einer diastereomeren Basenmischung von (\pm)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxy-

phenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von
trans:cis = 75:25) bei 22°C in 20 g Ethanol gelöst und
mit 20 Vol% Wasser versetzt. Die Lösung wurde auf 6°C
abgekühlt und 6 h stehen gelassen. Die gebildeten
5 Kristalle wurden abgesaugt und zweimal mit je 10 ml
Ethanol/Wasser gewaschen. Nach Trocknung erhält man das
Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von
34 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenver-
hältnis in der Kristallfraktion betrug 98,8 % trans-
10 Isomer zu 1,2 % cis-Isomer.

Beispiel 8

15 Es wurden 20 g einer diastereomeren Basenmischung von
(±)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxy-
phenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von
trans:cis = 75:25) bei 22°C in 20 g Ethanol gelöst und
mit 33 Vol% Wasser versetzt. Die Lösung wurde auf 6°C
20 abgekühlt und 6 h stehen gelassen. Die gebildeten
Kristalle wurden abgesaugt und zweimal mit je 10 ml
Ethanol/Wasser gewaschen. Nach Trocknung erhält man das
Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von
43 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenver-
25 hältnis in der Kristallfraktion betrug 99,4 % trans-
Isomer zu 0,6 % cis-Isomer.

Beispiel 9

30 Es wurden 20 g einer diastereomeren Basenmischung von
(±)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxy-
phenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von
trans:cis = 75:25) bei 22°C in 20 g Ethanol gelöst und
35 mit 40 Vol% Wasser versetzt. Die Lösung wurde auf 6°C
abgekühlt und 6 h stehen gelassen. Die gebildeten
Kristalle wurden abgesaugt und zweimal mit je 10 ml

Ethanol/Wasser gewaschen. Nach Trocknung erhält man das Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von 46 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenverhältnis in der Kristallfraktion betrug 99,8 % trans-Isomer zu 0,2 % cis-Isomer.

Beispiel 10

10 Es wurden 20 g einer diastereomeren Basenmischung von (\pm)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von trans:cis = 75:25) bei 22°C in 20 g Ethanol gelöst und mit 50 Vol% Wasser versetzt. Die Lösung wurde auf 6°C
15 abgekühlt und 6 h stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abgesaugt und zweimal mit je 10 ml Ethanol/Wasser gewaschen. Nach Trocknung erhält man das Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von 50 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenverhältnis in der Kristallfraktion betrug 99,5 % trans-
20 Isomer zu 0,5 % cis-Isomer.

Beispiel 11

25 Es wurden 20 g einer diastereomeren Basenmischung von (\pm)-cis/trans-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol (Isomerenverhältnis von trans : cis = 75:25) bei 22°C in 20 g Ethanol gelöst und mit 60 Vol% Wasser versetzt. Die Lösung wurde auf
30 6°C abgekühlt und 6 h stehen gelassen. Die gebildeten Kristalle wurden abgesaugt und zweimal mit je 10 ml Ethanol/Wasser gewaschen. Nach Trocknung erhält man das Hydrat des trans-Diastereomeren mit einer Ausbeute von
35 53 % und einer Reinheit größer 95 %. Das Isomerenverhältnis in der Kristallfraktion betrug 99,6 % trans-Isomer zu 0,4 % cis-Isomer.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Trennung der diastereomeren Basen von
2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclo-
5 hexanol durch Behandlung mit Wasser in mindestens
stöchiometrischen Mengen zur vollständigen Umsetzung
der Basen und anschließende Abtrennung des
präzipitierten Hydrats des trans-Diastereomeren, da-
durch gekennzeichnet, daß ein diastereomeres Basen-
10 gemisch mit einem Isomerenverhältnis von trans zu
cis unter 80 : 20 eingesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß das diastereomere Basengemisch mit einem Isome-
15 renverhältnis von trans zu cis im Bereich von
60 : 40 bis 75 : 25 eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das diastereomere Basengemisch vor der
20 Umsetzung mit Wasser in einem mit Wasser mischbaren
organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch
gelöst wird, wobei Lösungsmittel aus der Gruppe der
Alkohole, Ketone, Ester, Ether, niedermolekularen
Polyalkohole oder aromatischen Kohlenwasserstoffe
25 eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
daß das organische Lösungsmittel oder Lösungsmittel-
gemisch in einem Volumenverhältnis zu Wasser von
30 10 : 2 bis 10 : 5 eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekenn-
zeichnet, daß als organische Lösungsmittel C₁₋₈-
Alkohole, C₃₋₈-Ketone, C₂₋₈-Ester, aliphatisch, aro-
35 matisch, offenkettige und cyclische C₄₋₈-Ether, C₂₋₆-
Polyalkohole oder C₆₋₉-Aromaten eingesetzt werden.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die abgetrennten Hydratkristalle des trans-Diastereomeren abschließend mit einer Mischung aus dem organischen Lösungsmittel und Wasser im Volumenverhältnis von 10 : 2 bis 10 : 5 gewaschen und danach getrocknet werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C213/10 C07C217/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 03820 A (NIKOLOPOULOS ANGELO ;SCHICKANEDER HELMUT (IE); RUSSINSKY LTD (IE)) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application example 1	1-6
E	WO 99 36389 A (MACFARLAN SMITH LTD ;MITCHELL MELVILLE (GB); OGDEN HELEN (GB); ARC) 22 July 1999 (1999-07-22) page 4, line 24 -page 5, line 10	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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	Date of mailing of the international search report
23 February 2000	02/03/2000

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Pauwels, G
--	--------------------------------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9903820 A	28-01-1999	AU 8238398 A	10-02-1999
WO 9936389 A	22-07-1999	AU 2629599 A	02-08-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04325

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07C213/10 C07C217/74

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07C

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 03820 A (NIKOLOPOULOS ANGELO ;SCHICKANEDER HELMUT (IE); RUSSINSKY LTD (IE)) 28. Januar 1999 (1999-01-28) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1 ---	1-6
E	WO 99 36389 A (MACFARLAN SMITH LTD ;MITCHELL MELVILLE (GB); OGDEN HELEN (GB); ARC) 22. Juli 1999 (1999-07-22) Seite 4, Zeile 24 -Seite 5, Zeile 10 -----	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

23. Februar 2000

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

02/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Pauwels, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04325

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9903820 A	28-01-1999	AU 8238398 A	10-02-1999
WO 9936389 A	22-07-1999	AU 2629599 A	02-08-1999