PCT WELTORGANISATION FÜR GI
Internationales
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTI
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

WO 9605199A1

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
C07D 471/04, A61K 31/435, C07C 59/245 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/05199

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Februar 1996 (22.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03139

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. August 1995 (08.08.95)

(30) Prioritätsdaten:
2499/94-7 12. August 1994 (12.08.94) CH

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(72) Erfinder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US)*: RIEDEL, Richard; Durlesbach 7, D-88339 Bad Waldsee (DE). POSTIUS, Stefan; Austrasse 4b, D-78467 Konstanz (DE). SIMON, Wolfgang-Alexander; Schuberstrasse 1, D-78464 Konstanz (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: RAINER, Georg [DE/DE]; Birnauer Strasse 23, D-78464 Konstanz (DE). SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säntisstrasse 7, D-78464 Konstanz (DE). GRUNDLER, Gerhard [DE/DE]; Meersburger Strasse 4, D-78464 Konstanz (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE SALT

(54) Bezeichnung: IMIDAZOPYRIDINSALZ

(57) Abstract

The invention concerns the compound 8-(2-methoxycarbonylamino-6-methyl-benzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridine-D,L-hemimalate and the therapeutic use of the compound.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verbindung 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridin-D,L-hemimalat und ihre therapeutische Anwendung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	**GA**	Gabon	**MR**	Mauretanien
AU	Australien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GE**	Georgien	**NE**	Niger
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**NL**	Niederlande
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**NZ**	Neuseeland
BJ	Benin	**IE**	Irland	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IT**	Italien	**PT**	Portugal
BY	Belarus	**JP**	Japan	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**KE**	Kenya	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KG**	Kirgisistan	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KR**	Republik Korea	**SI**	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	**KZ**	Kasachstan	**SK**	Slowakei
CM	Kamerun	**LI**	Liechtenstein	**SN**	Senegal
CN	China	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
ES	Spanien	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

Imidazopyridinsalz

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Imidazopyridinsalz, das in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoff für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden soll.

Bekannter technischer Hintergrund

In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 033 094 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position einen Arylsubstituenten tragen, der bevorzugt ein Phenyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder ein durch Chlor, Fluor, Methyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, Methoxy oder Cyan substituierter Phenylrest ist. Als besonders interessante Arylreste sind in der EP-A-0 033 094 die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl genannt, wovon die Reste Phenyl, o- oder p-Fluorphenyl und 2,4,6-Trimethylphenyl besonders bevorzugt sind. - In den europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 204 285, EP-A-0 228 006, EP-A-0 268 989 und EP-A-0 308 917 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 3-Position einen ungesättigten aliphatischen Rest, insbesondere einen (substituierten) Alkinylrest tragen. - In der europäischen Patentanmeldung EP-A-0 266 890 werden Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben, die in 8-Position durch einen Alkenyl-, Alkyl- oder Cycloalkylalkylrest substituiert sind.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß das Äpfelsäuresalz der nachfolgend näher beschriebenen Verbindung überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzt.

Gegenstand der Erfindung ist das Salz der Verbindung 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin mit D,L-Äpfelsäure, also das 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-D,L-hemimalat und seine Enantiomeren.

Das 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridin kann so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben hergestellt werden. Die Herstellung des Malats ist ebenfalls in den Beispielen beschrieben.

Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n), min für Minute(n), Schmp. für Schmelzpunkt, Zers. für Zersetzung.

Beispiele

Endprodukt

1. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-D,L-hemimalat

a) Man trägt 5,0 g 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin in kleinen Portionen bei 40°C unter Rühren in eine Lösung von 1,04 g D,L-Äpfelsäure in 35 ml Wasser ein, rührt noch 2 h bei 40°C und über Nacht bei RT. Man stellt mit Natronlauge auf pH 4,7 und läßt unter Rühren im Eisbad kristallisieren. Man erhält 5,85 g (97,7 %) der Titelverbindung vom Schmp. 174-175°C (Zers.).

b) Man verfährt analog, wie nachfolgend unter A. beschrieben, und versetzt anstelle von Fumarsäure mit einer konzentrierten Lösung von 2,0 g D,L-Äpfelsäure in Wasser. Das schwer lösliche Salz wird abgesaugt und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung vom Schmp. 174-175°C (Zers.).

2. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridin-L(-)-hemimalat

Verfährt man analog Beispiel 1.a) und verwendet L(-)-Äpfelsäure, erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 174-175°C (Zers.).

Ausgangsverbindungen

A. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridin

Eine Lösung von 4,1 g 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin und 6,0 g (2-Chlormethyl-3-methylphenyl)carbamidsäuremethylester in 100 ml Aceton wird mit 1,1 g Natriumjodid und 6,7 g pulverisiertem, wasserfreiem Natriumcarbonat versetzt und 24 h bei RT gerührt. Man filtriert die anorganischen Salze ab, wäscht gut mit Aceton aus, engt das Filtrat im Rotationsverdampfer ein, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Ethylacetat aus. Man engt im Rotationsverdampfer ein, löst den Rückstand in 50 ml Aceton und setzt eine Lösung von 1,8 g Fumarsäure in 180 ml Aceton zu. Aus der auf die Hälfte konzentrierten Lösung filtriert man 8,5 g Hemifumarat der Titelverbindung ab. Das Salz wird in einer Mischung von 40 ml Aceton und 100 ml Wasser bei 40°C mit verdünnter Natronlauge bis pH 9,5 neutralisiert und die ausgefallene freie Base aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 5,6 g (65 %) der Titelverbindung vom Schmp. 136-138°C.

B. 8-Amino-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin

Die Verbindung ist aus EP-A-0 299 470 bekannt bzw. sie kann analog dazu wie dort beschrieben hergestellt werden.

C. 2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylchlorid

Die Verbindung ist aus EP-A-0 308 917 bekannt bzw. sie kann analog dazu wie dort beschrieben hergestellt werden.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Das 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridin-D,L-hemimalat besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die es gewerblich verwertbar machen. Es weist insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Hierbei zeichnet sich die erfindungsgemäße Verbindung durch eine hohe Wirkungsselektivität, eine vergleichsweise lange Wirkungsdauer, eine gute enterale Wirksamkeit, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen, eine große therapeutische Breite und insbesondere eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen (z.B. Helicobacter pylori), Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können. Die erfindungsgemäße Verbindung besitzt hierbei auch eine Eigenwirkung gegen den Keim Helicobacter pylori.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweist sich die erfindungsgemäße Verbindung an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften ist die erfindungsgemäße Verbindung für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindung zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäße Verbindung enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel wird die erfindungsgemäße Verbindung (= der Wirkstoff) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt und wobei durch die entsprechende Wahl der Hilfs- und Trägerstoffe eine auf den Wirkstoff und/oder auf den gewünschten Wirkungseintritt genau angepaßte galenische Darreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielt werden kann.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den Wirkstoff bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa

20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung des Wirkstoffs) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart des Wirkstoffs kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Soll die erfindungsgemäße Verbindung zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin, Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindung mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise H_2-Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), H^+/K^+-ATPase-Hemmstoffen (z.B. Omeprazol, Pantoprazol), oder ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern, oder ferner die Kombination mit antibakteriell wirksamen Substanzen (wie z.B. Cephalosporinen, Tetracyclinen, Nalidixinsäure, Penicillinen oder auch Wismutsalzen) zur Bekämpfung von Helicobacter pylori.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensäuresekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden.

Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung am perfundierten Rattenmagen

In der folgenden Tabelle 1 ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindung nach intraduodenaler Gabe auf die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion des perfundierten Rattenmagens in vivo dargestellt.

Tabelle 1

Dosis (µmol/kg) i.d.	Hemmung der Säureausscheidung (%)
3	95

Methodik

Narkotisierten Ratten (CD-Ratte, weiblich, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. Urethan) wurde nach Tracheotomie das Abdomen durch einen medianen Oberbauchschnitt eröffnet und ein PVC-Katheter transoral im Ösophagus sowie ein weiterer via Pylorus derart fixiert, daß die Schlauchenden eben noch in das Magenlumen hineinragten. Der aus dem Pylorus führende Katheter führte über eine seitliche Öffnung in der rechten Bauchwand nach außen.

Nach gründlicher Spülung (ca. 50-100 ml) wurde der Magen mit 37°C warmer physiologischer NaCl-Lösung kontinuierlich durchströmt (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). In dem jeweils im 15 Minuten-Abstand aufgefangenen Effluat wurde der pH-Wert (pH-Meter 632, Glaselektrode EA 147; ϕ = 5 mm,

Metrohm) sowie durch Titration mit einer frisch zubereiteten 0,01 N NaOH bis pH 7 (Dosimat 665 Metrohm) die sezernierte HCl bestimmt.

Die Stimulation der Magensekretion erfolgte durch Dauerinfusion von 1 µg/kg (= 1,65 ml/h) i.v. Pentagastrin (V. fem. sin.) ca. 30 min nach Operationsende (d.h. nach Bestimmung von 2 Vorfraktionen). Die zu prüfende Substanz wurden intraduodenal in 1 ml/kg Flüssigkeitsvolumen 60 min nach Beginn der Pentagastrin-Dauerinfusion verabreicht.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch Infrarot-Bestrahlung und Heizkissen (automatische, stufenlose Regelung über rektalen Temperaturfühler) auf konstant 37,8 - 38°C gehalten.

Patentansprüche

1. 8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo-[1,2-a]pyridin-D,L-hemimalat und seine Enantiomeren.

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

3. Verbindung nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

4. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna al Application No
PCT/EP 95/03139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/435 C07C59/245 //(C07D471/04,235:00, 221:00)

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 6 C07D A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 033 094 (SCHERING) 5 August 1981 cited in the application see page 1, paragraph 1; claim 1 ---	1,2
P,X	WO,A,94 18199 (BYK GULDEN LOMBERG) 18 August 1994 see page 2, line 26; claims 1,8; example 5 -----	1-4

☐ 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

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 October 1995	-7. 11. 95

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interm al Application No
PCT/EP 95/03139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-33094	05-08-81	AU-B-	540840	06-12-84
		AU-B-	6633781	30-07-81
		CA-A-	1167845	22-05-84
		JP-A-	56113782	07-09-81
		OA-A-	6727	30-06-82
WO-A-9418199	18-08-94	AU-B-	6039194	29-08-94
		NO-A-	953187	14-08-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna les Aktenzeichen
PCT/EP 95/03139

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D471/04 A61K31/435 C07C59/245 //(C07D471/04,235:00, 221:00)

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 033 094 (SCHERING) 5.August 1981 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Absatz 1; Anspruch 1	1,2
P,X	WO,A,94 18199 (BYK GULDEN LOMBERG) 18.August 1994 siehe Seite 2, Zeile 26; Ansprüche 1,8; Beispiel 5	1-4

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
26.Oktober 1995	- 7. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Alfaro Faus, I

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 95/03139

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-33094	05-08-81	AU-B-	540840	06-12-84
		AU-B-	6633781	30-07-81
		CA-A-	1167845	22-05-84
		JP-A-	56113782	07-09-81
		OA-A-	6727	30-06-82
WO-A-9418199	18-08-94	AU-B-	6039194	29-08-94
		NO-A-	953187	14-08-95