

(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
4. August 2011 (04.08.2011)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/091968 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 311/58 (2006.01) C12P 17/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/000246

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2011 (21.01.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2010 005 953.6
27. Januar 2010 (27.01.2010) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **Corden PharmaChem GmbH** [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse, 68723 Plankstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JAS, Gerhard** [DE/DE]; Falkenhausenweg 15, 12249 Berlin (DE). **FREIFELD, Ilia** [DE/DE]; Heinrich-Bingemer Weg 2, 60388 Frankfurt/Main (DE). **KESSELER, Kurt** [DE/DE]; Flörshheimer Str. 9, 65719 Hofheim (DE).

(74) Anwalt: **WAGNER, Jutta**; Zellentin & Partner, Rubensstrasse 30, 67061 Ludwigshafen/Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

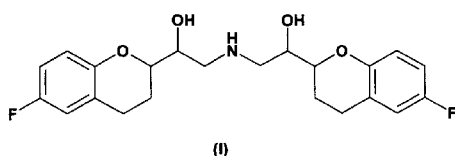
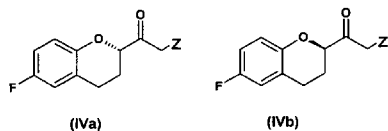
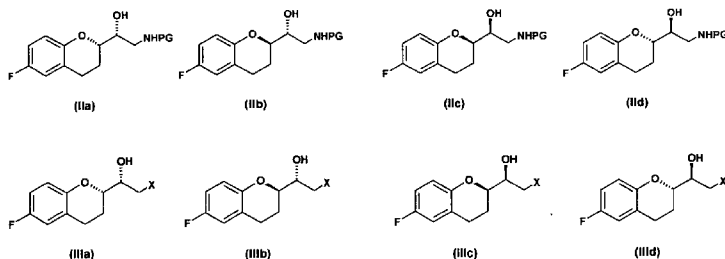
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING NEBIVOLOL

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEBIVOLOL



cursors (IVa, b) means a halogen atom, a hydroxyl function, an acyl group, an alkylsulphonyloxy group or an arylsulphonyloxy group.

(57) Zusammenfassung:

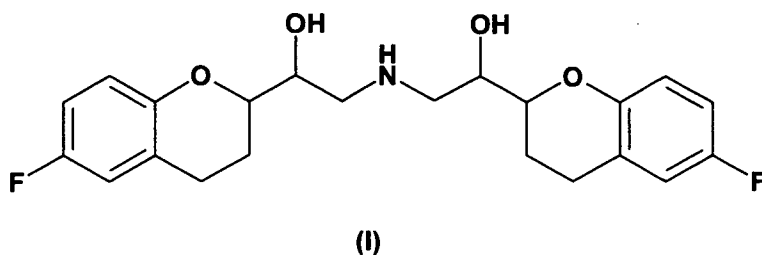
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



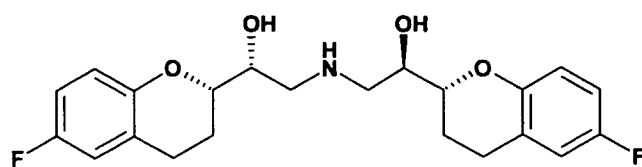
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von racemischem Nebivolol der Formel (I) aus den enantiomerenreinen Verbindungen der Formel (IVa) und (IVb) wobei racemisches Nebivolol durch Mischen von enantiomerenreinen d-Nebivolol und l-Nebivolol erhalten wird, die unabhängig voneinander durch individuelle Kopplungen der 4 enantiomerenreinen Schlüsselintermediate der Formel (IIa-d) mit den korrespondierenden Vorläufern der Formel (IIIa-d) als enantiomerenreine Verbindungen synthetisiert werden, wobei durch Kopplung von (IIa) mit (IIIb) oder (IIb) mit (IIIa) *d*-Nebivolol (Ia) und durch Kopplung von (IIc) mit (IIId) oder (IId) mit (IIIc) *l*-Nebivolol (Ib) gewonnen wird und PG in den Intermediaten der Formel (IIa-d) ein Wasserstoffatom oder eine Aminschutzgruppe bedeutet und X in den Vorläufern der Formel (IIIa-d) ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet, wobei Intermediat (IIa) aus (IIIa), Intermediat (IIb) aus (IIIb), Intermediat (IIc) aus (IIIc) und Intermediat (IId) aus (IIId) gebildet wird, wobei die Vorläufer der Formel (IIIa) und (IIId) aus der Ketonvorstufe der Formel (IVa), und die Vorläufer der Formel (IIIb) und (IIId) aus der Ketonvorstufe der Formel (IVb) hervorgehen und Z in den Ketonvorstufen (IVa, b) ein Halogenatom, eine Hydroxylfunktion, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet.

Verfahren zur Herstellung von Nebivolol

[0001] Die vorliegende Erfindung beschreibt ein neues Verfahren zur Herstellung von racemischen Nebivolol der allgemeinen Formel (I).



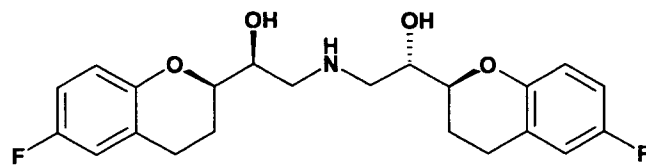
[0002] Nebivolol gehört als Wirkstoff zur Gruppe der selektiven β_1 -Adreno-rezeptorenblocker (β -Blocker) und wird zur Behandlung des Bluthochdrucks eingesetzt. Nebivolol wird als Racemat appliziert und setzt sich aus den beiden Enantiomeren [2S [2R [R [R]]]] α , α' -[imino-bis[methylen]] bis [6-fluoro-chroman-2-methanol] (im Folgenden d-Nebivolol genannt) mit der Strukturformel (Ia) sowie dem [2R [2S [S [S]]]]-Enantiomer mit der Strukturformel (Ib) (im Folgenden l-Nebivolol genannt) zusammen.



SRRR-configuration

(d-Nebivolol)

(Ia)



RSSS-configuration

(l-Nebivolol)

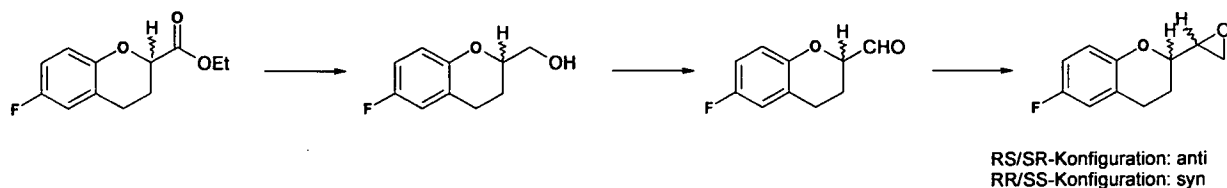
(Ib)

[0003] Auf Grund seiner basischen Eigenschaften kann Nebivolol in pharmazeutisch wirksame Säureadditions-Salze überführt werden, wobei das Hydrochlorid das auf dem Markt erhältliche und für die Behandlung zugelassene Salz darstellt.

[0004] Die dem Fachmann sofort ersichtliche Herausforderung in der Synthese von Nebivolol besteht in den 4 Asymmetriezentren der Zielverbindung, die theoretisch zu 16 denkbaren Enantiomeren Anlass geben. Deren Zahl wird aber auf Grund der Symmetrieeigenschaften der Verbindung auf nur 10 mögliche Enantiomere reduziert.

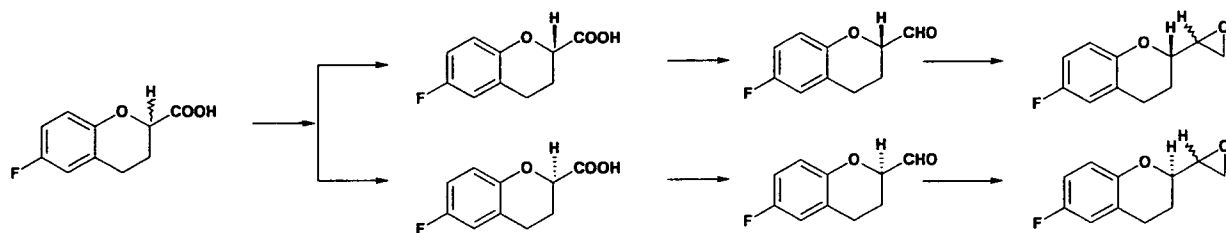
[0005] Es überrascht nicht, dass die Komplexität der Struktur zu einer Vielzahl von Verfahren geführt hat, die eine handhabbare Lösung propagieren. Die meisten Verfahren sind auf Grund mangelnder stereochemischer Selektion und den daraus resultierenden aufwändigen Trennungs- und Reinigungsvorgängen der zwischenzeitlich anfallenden Diastereomerengemische allerdings unpraktikabel und/oder zu teuer.

[0006] Eine nicht-stereoselektive Synthese von Nebivolol wurde erstmals von Janssen Pharmaceutica N.V. in der Anmeldung EP 0145067 (US 4,654,362) ausgehend von 6-Fluor-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure beschrieben. Startpunkt ist racemischer 6-Fluor-chromancarbonsäureethylester, der über eine Reduktions-Oxidations-Sequenz in den korrespondierenden Aldehyd überführt wird. Dieser Aldehyd wird nach bekannten Verfahren in ein Gemisch von 4 stereoisomeren Epoxiden [(R,S)-, (S,R)-, (R,R)- und (S,S)-Konfiguration] überführt (Schema 1). Dieses Stereoisomerengemisch wird mittels Chromatographie in ein Gemisch der anti-konfigurierten (R,S)-, (S,R)-Epoxide bzw. syn-konfigurierten (S,S)-, (R,R)-Epoxide aufgetrennt, die die zentralen Intermediate für die weitere Synthese darstellen.



Schema 1

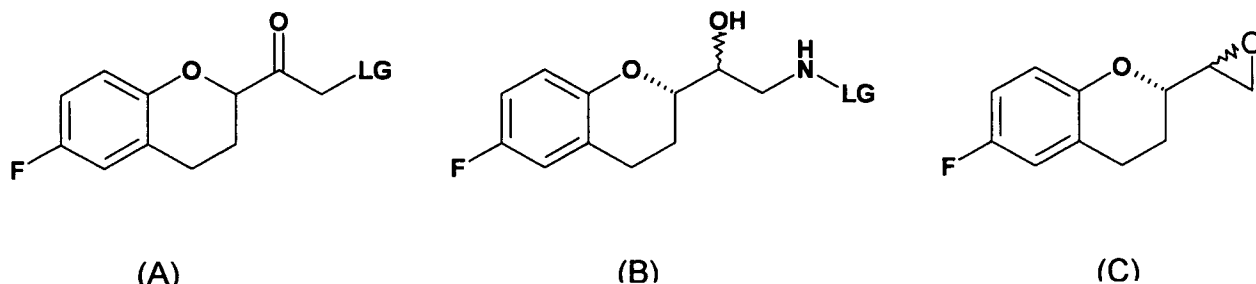
[0007] In einer Fortführung dieses Ansatzes ist in der Anmeldung EP 0334429 (US 6,545,040) eine stereoselektive Synthese von Nebivolol über die selektive Darstellung von *d*- bzw. *l*-Nebivol beschrieben. Ausgangspunkt ist die Racemat-spaltung der 6-Fluor-chromancarbonsäure mittels (+) Dehydroabiethylamin in die beiden Enantiomere, die dann über Standardschritte in die Epoxide überführt werden (Schema 2).



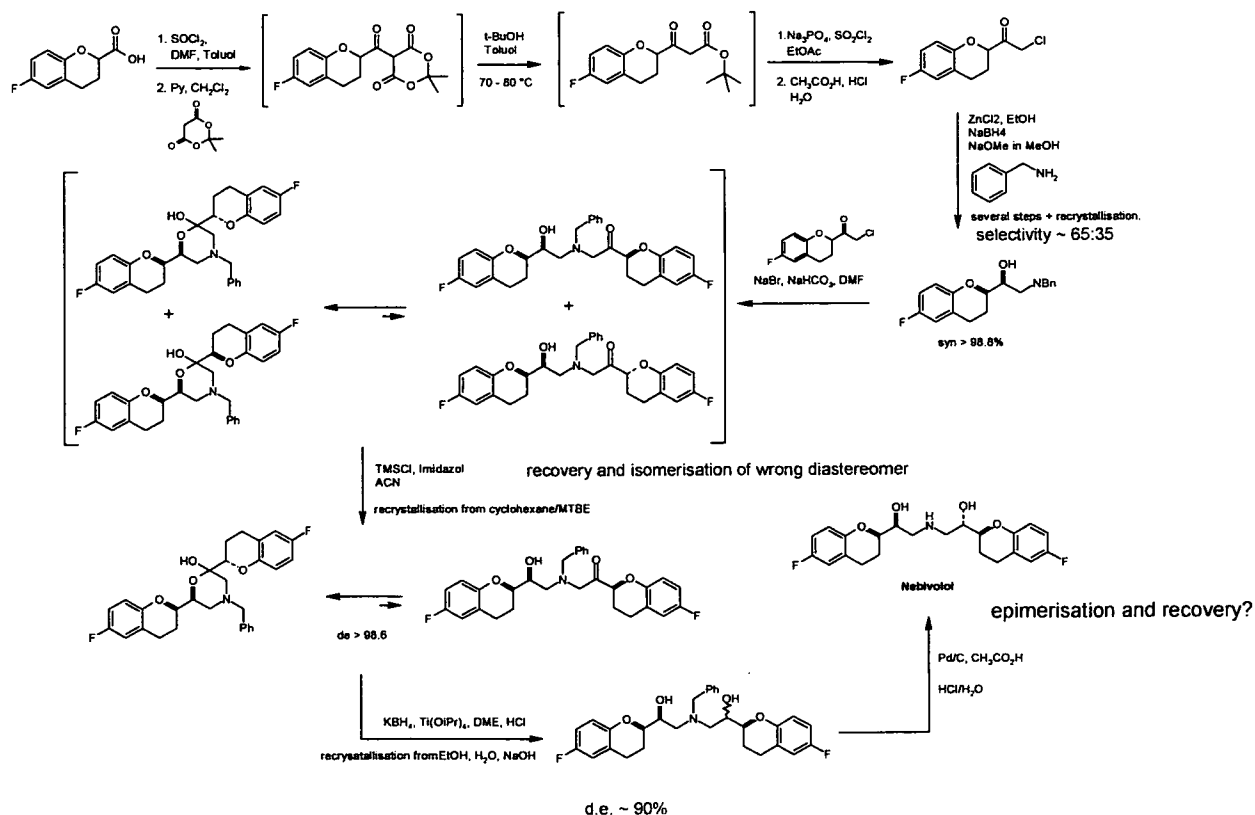
Schema 2

[0008] Cimex Pharma AG und Universität Zürich beschreiben in den Anmeldungen EP 1803715 und EP 1803716 Alternativverfahren zur Darstellung von racemischen Nebivolol und seiner Enantiomere. Ausgangspunkt dieser Verfahren ist die racemische Verbindung der Formel (A) mit LG = Br oder Cl, die nach einem neuartigen Verfahren hergestellt wird. Die Verbindung (A) wird durch stereoselektive Reduktion in die Alkohole der Formel (B) transformiert, aus denen ein Gemisch der Epoxide (C) generiert wird.

4



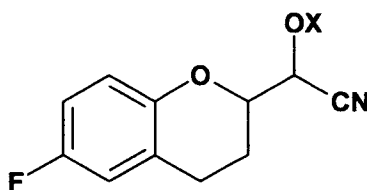
[0009] Die komplette Synthesesequenz zeigt Schema 3.



Schema 3

[00010] Obwohl alle Reduktionsschritte innerhalb dieses Verfahrens sehr eingehend untersucht und optimiert wurden, leidet die Gesamtsynthese unter den nur moderaten Selektivitäten, die aufwändige Kristallisations- und Rückgewinnungsschritte nötig machen.

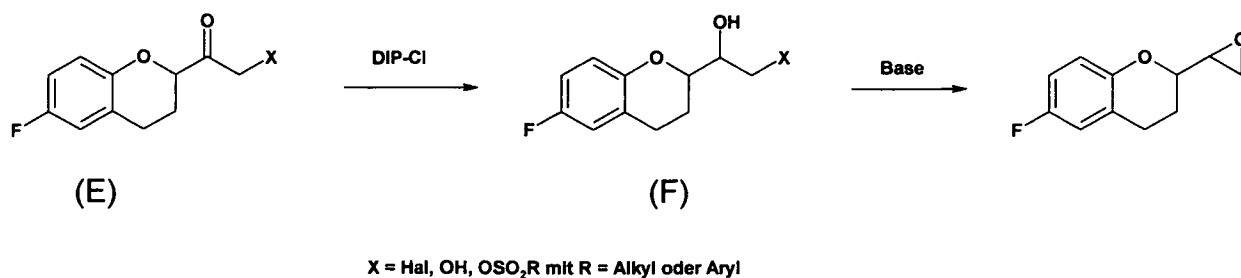
[00011] US 2008/0221340 (Pharmacon Forschung und Beratung GmbH) und die korrespondierenden Anmeldungen EP 1919888 bzw. WO 2007/009143 beschreiben zur Darstellung von racemischen Nebivolol einen Prozess, der die Nutzung von diastereomeren Cyanhydrinen der Formel (D), die aus racemischem 6-Fluor-3,4-dihydro-2H-[1]benzopyran-2-carbaldehyd hergestellt werden, vorsieht.



(D)

Die weitere Synthese sieht jedoch die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid LiAlH_4 als Reduktionsmittel zur Darstellung der Amine aus den Nitrilen vor, sowie Natriumcyanoborhydrid bei einer reduktiven Aminierung. Beide Reagenzien gehören nicht zu den bevorzugten Reagenzien in der industriellen Produktion. Außerdem ist eine Reihe von fraktionierten Kristallisationsschritten mit nachfolgender Umkristallisation erforderlich, um die Diastereomere innerhalb der Synthese so aufzutrennen, dass geeignete Kupplungsvorläufer für racemisches Nebivolol zur Verfügung stehen. Es ist fraglich, ob dies zu einem kommerziell attraktiven Verfahren entwickelt werden kann.

[00012] Die kürzlich offengelegte Anmeldung WO 2009/121710 (ZACH SYSTEM S.P.A.) beschreibt einen Prozess zur Darstellung von Nebivolol, der ein Haloketon der Formel (E) nutzt, dass mittels (+) oder (-) B-Chlordiisopinacampheylboran (DIP-Chlorid) stereoselektiv zu diastereomeren Alkoholen der Formel (F) reduziert wird, die als Intermediate für die Herstellung von Nebivolol fungieren.

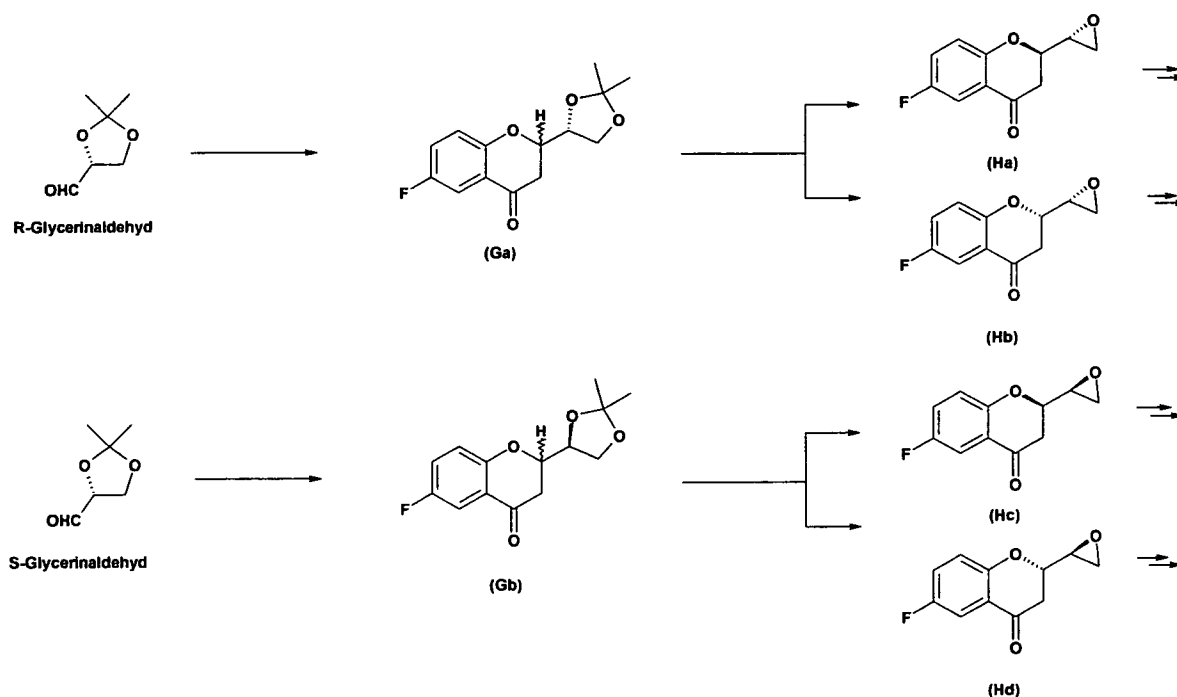


[00013] Es wird berichtet, dass die Reduktion mittels DIP-Cl mit sehr guter Diastereoselektivität (ca. 99%) erfolgt. Allerdings führt auch dieses Konzept zur Ausbildung von Diastereomergemischen bei (F), die eine spätere Auftrennung erfordern wie z.B. über eine hydrolytische kinetische Racematspaltung, wie sie in der Anmeldung WO 2008/040528 beschrieben ist.

[00014] Weitere Verfahren zur Darstellung von Nebivolol werden beansprucht in den Anmeldungen WO 2006/025070 (Torrent Pharmaceuticals), WO 2006/016376 und WO 2007/083318 (Hetero Drugs). Auch in diesen Anmeldungen sind aber lediglich Diastereomergemische von Intermediaten beschrieben, die letztlich chromatographischen Trennungen erfordern.

[00015] WO 2004/041805 (EGIS GYOGYSZERGYAR) beschreibt die Synthese von 4 enantiomerenreinen Intermediaten, die durch geeignete Kopplungen in zwei enantiomerenreine Vorstufen von *d*- bzw. *l*-Nebivolol überführt werden. Weitere chemische Manipulation einer racemischen Mischung dieser Vorstufen erbringt abschließend racemisches Nebivolol. Durch die Verwendung von Derivaten des D- bzw. L-Glycerinaldehyds aus dem chiral pool wird mit der separaten Darstellung der diastereomeren Intermediate (G a,b) die Basis gelegt für die spätere Darstellung der 4 enantiomerenreinen Epoxide (H a-d) über Standardmanipulationen wie Hydrolyse des Acetals gefolgt von Tosylierung der primären Hydroxylfunktion sowie abschließender Zyklisierung zu den erwähnten Epoxiden (Schema 4). Die dabei erforderliche Auftrennung der anfänglich erhaltenen

Diastereomerengemische behaupten die Anwender allein durch selektive Kristallisationsverfahren zu erreichen.



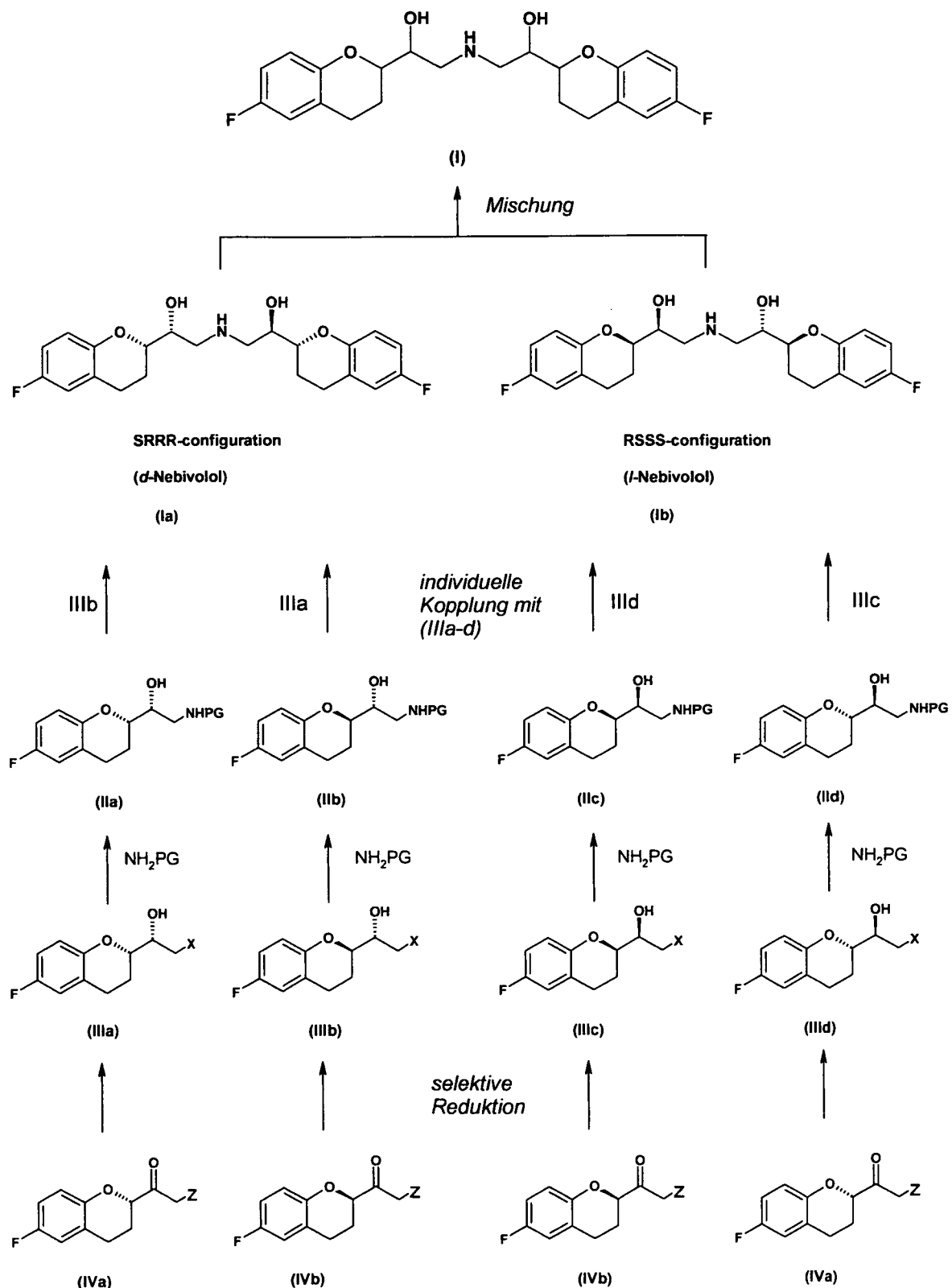
Schema 4

[00016] In der Literatur finden sich einige Vorschläge (z.B. S. Chandrasekhar, V. Reddy: Tetrahedron 56 (2000), 6339-6344; C.W. Johannes, M.S. Visser, G.S. Weatherhead, A.J. Hoveyda: J. Am. Chem. Soc. 120 (1988), 8340-8347), die sich mit der Synthese von reinen Enantiomeren des Nebivolols beschäftigen. Eine Übertragung dieser Synthesen auf den industriellen Maßstab ist jedoch aus Kostengründen kaum möglich.

[00017] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist daher eine einfachere und/oder kostengünstigere Herstellung von racemischem Nebivolol.

[00018] Überraschend wird diese Aufgabe durch die unabhängige Synthese von *d*- bzw. *l*-Nebivolol (**Ia**) bzw. (**Ib**) wie in Schema 5 skizziert gelöst. Enantiomerenreines Nebivolol (**Ia**) bzw. (**Ib**) wird dabei über die individuelle Kupplung der 4 separaten, enantiomerenreinen Intermediate (**IIa-d**) mit den enantiomerenreinen Vorläufern der Formel (**IIIa-d**) erhalten. Die Herstellung dieser Vorläufer (**IIIa-d**) erfolgt über die beiden enantiomerenreinen Ketonderivate (**IVa**) und (**IVb**).

9

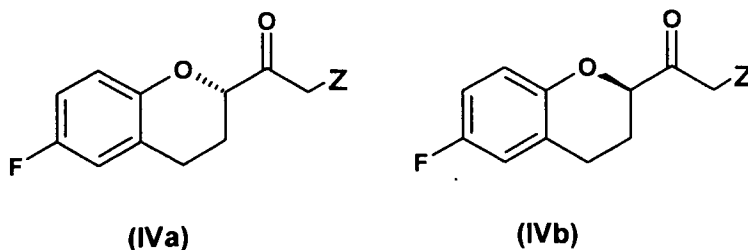


Schema 5

[00019] Mit PG ist in (IIa-d) jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Aminschutzgruppe bezeichnet. Die Gruppe X in (IIIa-d) steht für ein Halogenatom, eine Hydroxylfunktion, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe. Die Gruppe Z in (IVa,b) steht ebenfalls für ein Halogenatom, eine Hydroxylfunktion, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe.

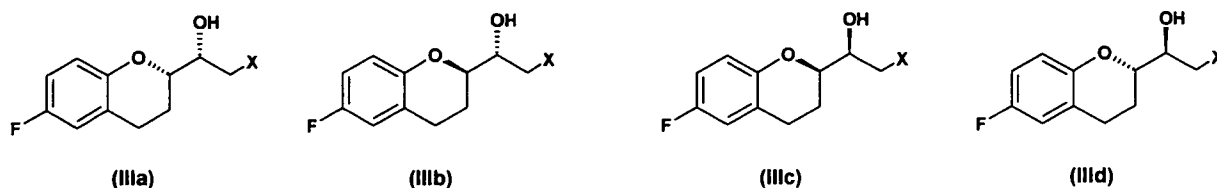
[00020] Die Verbindungen (IIa-d) und (IIIa-d) stellen die Schlüsselintermediate für die Synthese von racemischem Nebivolol dar. Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, für die Herstellung der Intermediate (IIa-d) und deren Vorläufer (IIIa-d) Verfahren bereitzustellen, die die selektive Synthese dieser individuellen Isomeren mit hohen chemischen Reinheiten und vor allem hohen optischen Reinheiten (>98%) erlauben. Unter dieser Voraussetzung kann auf zwischenzeitliche Aufreinigungsschritte verzichtet werden. Notwendig ist ggfs nur eine Umkristallisation der Verbindungen der Formel (Ia) bzw. (Ib), wodurch ein äußerst effizienter und ökonomischer Prozess für die Herstellung von Nebivolol gegeben ist.

[00021] Entsprechend der Struktur des Targetmoleküls kann Nebivolol sehr effizient und selektiv aus enantiomerenreinen Chromanketonen IV mit geeigneter Abgangsgruppe, z.B. Z = Hydroxy, Chlor, Brom, Iod, Mesylat oder Tosylat, dargestellt werden.



[00022] Die stereoselektive Reduktion dieser Ketone erbringt die korrespondierenden diastereomeren Alkohole (IIIa-d), die Vorläufer für Nebivolol sind. Vor-

aussetzung ist, dass die diastereomeren Alkohole selektiv in sehr hoher Reinheit gewonnen werden können. Die Alkohole (IIIa-d) werden erfindungsgemäß ohne Aufreinigung aus den Verbindungen der Formel (IVa,b) mit Diastereomerenüberschüssen von > 98%, bevorzugt mit einem Diastereomerenüberschuss > 99%, besonders bevorzugt mit einem Diastereomerenüberschuss > 99,5%, erhalten.



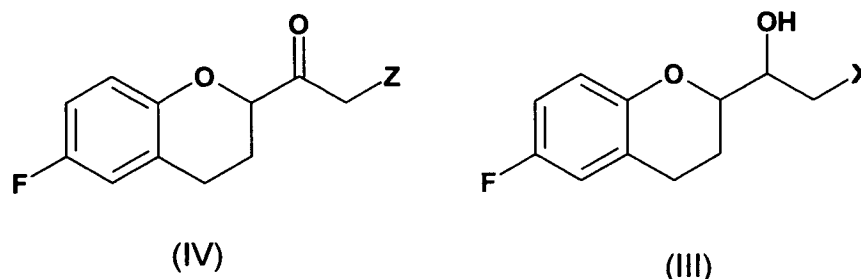
[00023] Als Reduktionsmittel kommen chirale komplexe Hydride, chirale Borverbindungen (z.B. das von Corey entwickelte chirale Boran CBS), chirale Katalysatoren für Transferhydrierungen und katalytische Hydrierungen sowie Enzyme in Betracht.

[00024] Überraschend wurde gefunden, dass eine sehr stereoselektive Reduktion der Chromanketone (IVa) und (IVb) mit Enzymen möglich ist. Enzymatische Prozesse zur Darstellung der enantiomerenreinen Alkohole (III a-d) sind bislang nicht beschrieben. Die selektive, enzymatische Reduktion von Ketonen zu chiralen sekundären Alkoholen bei der Synthese von chiralen Bausteinen ist an sich bekannt und kann mittels Alkoholdehydrogenasen und Ketoreduktasen (jeweils mit und ohne Cofaktor-Regenierung) durchgeführt werden. Diese enzymatischen Verfahren eignen sich sehr gut auch für industrielle Synthesen, da in der Regel sehr hohe Umsätze erreicht werden können bei gleichzeitig sehr hoher Selektivität. Insbesondere ist die enzymatische Reduktion von α -Chlorketonen eingehend untersucht worden. Die resultierenden Halohydrine können entweder direkt oder über den Umweg über die korrespondierenden Epoxide mit Aminen gekuppelt werden. Angewendet auf Nebivolol bedeutet dies, dass die Zielsubstanz eindeutig auf Basis der enantiomerenreinen Intermediate dargestellt werden kann.

[00025] Bei einem enzymatischen Screening von kommerziell erhältlichen oder bei der Anmelderin verfügbaren Alkoholdehydrogenasen wurde gefunden, dass die Vorläuferalkohole (IIIa-d) enzymatisch auf mehreren Wegen in hoher Selektivität gebildet werden können. Viele Alkoholdehydrogenasen verfügen über eine ausgewiesene R- oder S-Seöektivität hinsichtlich des neu gebildeten Asymmetrie-zentrums.

[00026] Mittels enzymatischer Reduktion lassen sich erfindungsgemäß die Chromanketone der Formel (IV a, b) und in quantitativer Ausbeute mit einer Diastereomeren- bzw. Enantiomerenreinheit von jeweils > 99 % gezielt in die Alkohole der Formeln III a-d überführen. Vorzugsweise steht X für Chlor.

[00027] Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur enzymatischen Reduktion von Chromanketonen der Formel (IV), mit X = Halogenatom, Hydroxylgruppe oder daraus gewonnene Alkyl- oder Arylsulfonyloxy-Gruppen, zu den enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (III),



wobei Z entweder ein Halogenatom darstellt, eine Hydroxylgruppe oder daraus gewonnene Alkyl- oder Arylsulfonyloxy-Gruppen. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) können in racemischer oder enantiomerenreiner Form leicht nach dem Stand der Technik hergestellt werden.

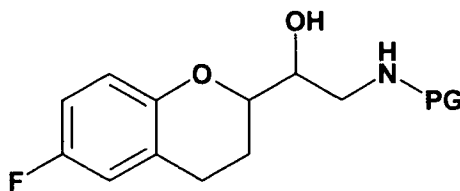
[00028] Generell können die enzymatischen Reaktionen in wässrigen Pufferlösungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Als Enzyme können Alkohol-

dehydrogenasen oder Ketoreduktasen eingesetzt werden, wobei die Reduktion optional mit Cofaktoregenerierung durchgeführt werden kann. Die Enzyme können dabei in isolierter oder immobilisierter Form eingesetzt werden oder aber über rekombinante Ganzzellsysteme zur Verfügung gestellt werden.

[00029] Die enzymatischen Reduktionen werden mittels in-process-Kontrollen so gefahren, dass die Stereoselektivitäten möglichst hoch sind, ggfs. durch vorzeitigen Abbruch der Reaktion bei unvollständigem Umsatz. Zielgröße und erfindungsgemäß erreichbar ist dabei ein ee-Wert von > 99% des gewünschten Enantiomeren.

[00030] Nach Abtrennung des Enzyms bzw. der Zellen durch Filtration oder Zentrifugation wird die wässrige Lösung mit organischen Lösungsmitteln extrahiert. Bevorzugt sind dabei mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel wie Methyltertiärbutylether oder Ethylacetat. Nach Trocknen der organischen Phasen erbringt das Abdestillieren des Lösungsmittels die enantiomerenreinen Alkohole als Rohprodukt in so hoher Reinheit, dass auf weitere Aufreinigung verzichtet werden kann und die Produkte direkt weiter umgesetzt werden können.

[00031] Weiter betrifft die vorliegende Erfindung die Bereitstellung eines Verfahrens zu direkter Umwandlung der chiralen Alkohole (III) zu den enantiomerenreinen Verbindungen der Formel (II)



(II)

wobei PG entweder ein H-Atom oder eine Schutzgruppe (bevorzugt Benzyl) bedeutet. Die Intermediate der Formel (IIa-d) werden ohne Aufreinigung aus den

Verbindungen der Formel (IIIa-d) mit Enantiomerenüberschüssen von > 98%, bevorzugt mit einem Enantiomerenüberschuss > 99%, besonders bevorzugt mit einem Enantiomerenüberschuss > 99,5%, erhalten. Die Umsetzung erfolgt z.B. entweder durch direkte Kupplung mit dem Amin oder über den Umweg der korrespondierenden Epoxide in aprotischen organischen Lösungsmitteln wie z.B. THF oder Dioxan unter Rückflussbedingungen. Bevorzugt erfolgt eine direkte Umsetzung mit Benzylamin, die Ausbeuten liegen dabei um 85-90 % ohne Verlust an Diastereomeren- oder Enantiomerenreinheit. Nicht umgesetzte Edukte lassen sich durch übliche Extraktionsprozesse wie Waschen der kristallinen Rohprodukte aus dem Rohprodukt entfernen. Eine Aufreinigung der Rohprodukte erwies sich als nicht erforderlich.

[00032] Weiter betrifft die vorliegende Erfindung die Überführung der Verbindungen der Formel (II) in d- bzw. l-Nebivolol. Dazu werden die Aminoalkohole (II a-d) mit den Alkoholen (III a-d) unter Einwirkung einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat in einem aprotischen Lösungsmittel wie THF oder Dioxan über Kreuz gekuppelt, und zwar (IIa) mit (IIIb) oder (IIb) mit (IIIa) sowie (IIc) mit (IIId) oder (IIId) mit (IIId). Gegebenenfalls wird eine am Stickstoff vorhandene Schutzgruppe entfernt, beispielsweise eine Benzylgruppe durch Hydrierung mittels 5 % Pd/C in einem Solvensgemische z.B. aus Ethanol/Eisessig typischerweise bei ca. 50°C und einem Druck von ca. 3bar. D-Nebivolol (Ia) und l-Nebivolol (Ib) werden ohne vorherige Aufreinigung in Enantiomerenüberschüssen von > 98%, bevorzugt mit einem Enantiomerenüberschuss > 99%, besonders bevorzugt mit einem Enantiomerenüberschuss > 99,5%, erhalten. Racemisches Nebivolol wird durch Mischen von d-Nebivolol (Ia) und l-Nebivolol (Ib) erhalten.

[00033] Beispiele

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne sie jedoch auf die speziell beschriebenen Bedingungen und Substanzen zu beschränken.

[00034] Herstellung der Pufferlösung für die enzymatische Reduktion:

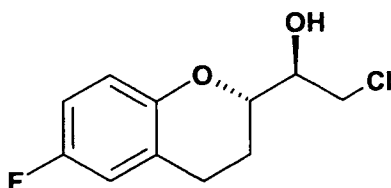
Triethanolamin (4g; 26,5mmol) wird in Wasser (215ml) gelöst. Unter Rühren wird die Lösung mit 36% HCl (2,3g) auf pH6,99 eingestellt. Man gibt ZnCl_2 (0,057g) und füllt auf 270ml auf. Anschließend wird Glycerin (37,5g) dazugegeben und gut durchmischt.

[00035] Durchführung der enzymatischen Reduktion:

In einem Kolben wird Isopropanol (20g) vorgelegt und unter Eiskühlung auf 0-5°C gekühlt. Man versetzt mit β -NAD (10mg) und gibt vorgekühlte Pufferlösung (10ml) hinzu. Anschließend werden bei 0°C 50mmol des Chlorketons in die Reaktionsmischung gegeben und abschließend mit 6000 Einheiten (S)- oder (R)-selektiver Alkoholdehydrogenase versetzt. Man erwärmt auf 20-25°C und lässt 24h rühren. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionslösung zentrifugiert und nach Phasentrennung mit Ethylacetat (2x 10ml extrahiert). Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20ml) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erbringt das Rohprodukt.

[00036] **Beispiel 1:**

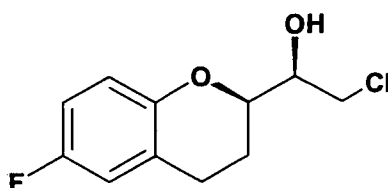
Herstellung von (S)-2-chloro-1-((R)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol



Entsprechend der obigen Angaben erhielt man aus 1-(2S)-6-fluorchroman-2-yl-2-chlorethan-1-on und (R)-selektiver Alkoholdehydrogenase 11,42 g (99%.d.Th.) (S)-2-chloro-1-((R)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (d.e. 99,7%).
LC-MS: m/z = 230,232 (MH^+ , 100%)

[00037] Beispiel 2:

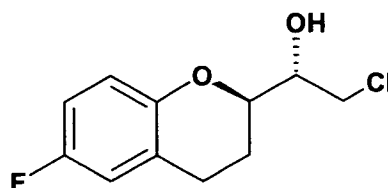
Herstellung von (*R*)-2-chloro-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol



In analoger Weise zu Beispiel 1 erhält man aus 1-(2*R*)-6-fluorchroman-2-yl-2-chlorethan-1-on und (*R*)-selektiver Alkoholdehydrogenase 11,07 g (96%.d.Th.) (*R*)-2-chloro-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (d.e. 99,4%).
LC-MS: $m/z = 230,232$ (MH^+ , 100%)

[00038] Beispiel 3:

Herstellung von (*R*)-2-chloro-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol

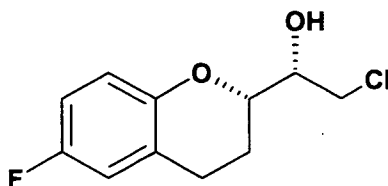


In analoger Weise zu Beispiel 1 erhielt man aus 1-(2*R*)-6-fluorchroman-2-yl-2-chlorethan-1-on unter Verwendung (*S*)-selektiver Alkoholdehydrogenase 11,42 g (99%.d.Th.) (*R*)-2-chloro-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (d.e. 99,8%).
LC-MS: $m/z = 230,232$ (MH^+ , 100%)

[00039] Beispiel 4:

Herstellung von (*S*)-2-chloro-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol

17

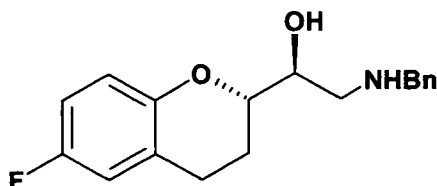


In analoger Weise zu Beispiel 1 erhielt man aus 1-(2*S*)-6-fluorchroman-2-yl-2-chlorethan-1-on unter Verwendung (*S*)-selektiver Alkoholdehydrogenase 10,72 g (93%.d.Th.) (*R*)-2-chloro-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (d.e. 99,5%).

LC-MS: m/z = 230,232 (MH^+ : 100%)

[00040] **Beispiel 5:**

Herstellung von (*S*)-2-benzylamino-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol

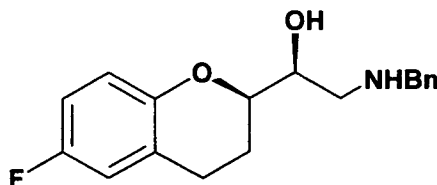


Zu einer Lösung von (*S*)-2-chloro-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10 mMol, 2,307g) in THF (100ml) wurde Benzylamin (22 mmol, 2,14g) gegeben und die resultierende Mischung 20h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wurde mit tert. Butylmethylether (40ml) disperiert und der resultierende Feststoff anschließend abgesaugt. Nach Waschen mit MTBE (20ml) und Trocknung im Vakuum erhielt man (*S*)-2-benzylamino-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (2,74g, 91% d.Th.) als schwach gelbes Pulver in einer HPLC-Reinheit von 98,5% und einem e.e –Wert von 99,6%.

LC-MS: m/z = 302 (MH^+ : 100%)

[00041] Beispiel 6:

Herstellung von (*R*)-2-benzylamino-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol

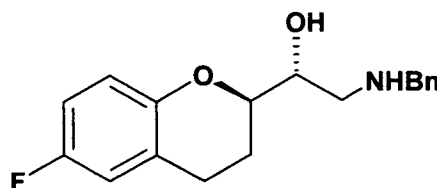


Entsprechend der Vorschrift in Beispiel 5 erhielt man aus (*R*)-2-chloro-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10 mMol, 2,307g) durch Reaktion mit Benzylamin (*R*)-2-benzylamino-1-((*R*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (2,56g, 85% d.Th.) mit einer HPLC-Reinheit von 99,2% und einem e.e-Wert von 99,4%.

LC-MS: $m/z = 302$ (MH^+ , 100%)

[00042] Beispiel 7:

Herstellung von (*R*)-2-benzylamino-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol

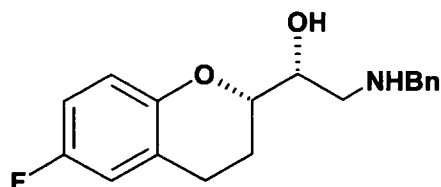


Entsprechend der Vorschrift in Beispiel 5 erhielt man aus (*R*)-2-chloro-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10 mMol, 2,307g) durch Reaktion mit Benzylamin (*R*)-2-benzylamino-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (2,47g, 82% d.Th.) mit einer HPLC-Reinheit von 98,8% und einem e.e-Wert von 99,7%.

LC-MS: $m/z = 302$ (MH^+ , 100%)

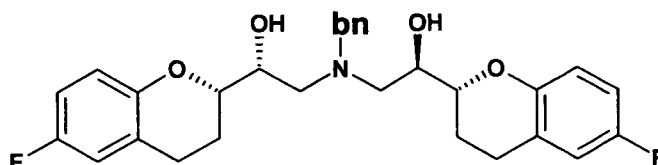
[00043] Beispiel 8:

Herstellung von (S)-2-benzylamino-1-((S)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol



Entsprechend der Vorschrift in Beispiel 5 erhielt man aus (S)-2-chloro-1-((S)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10 mMol, 2,307g) durch Reaktion mit Benzylamin (S)-2-benzylamino-1-((S)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (2,80g, 93% d.Th.) mit einer HPLC-Reinheit von 98,6% und einem e.e.-Wert von 99,5%.

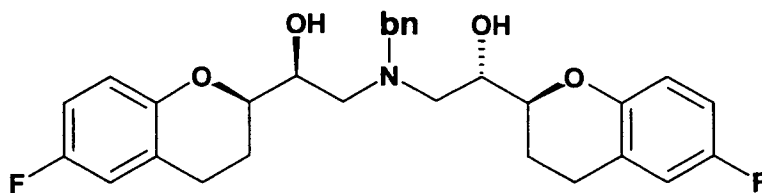
LC-MS: $m/z = 302$ (MH^+ , 100%)

[00044] Beispiel 9: Herstellung von benzyliertem *d*-Nebivolol

Zu einer Lösung von (S)-2-benzylamino-1-((R)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10 mMol, 3,014g) in Dioxan (50ml) gab man (R)-2-chloro-1-((R)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10mMol, 2,31g) und K_2CO_3 (10mMol). Die Mischung wurde 24h unter Rückfluss erhitzt. Nach Heißfiltration wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat (20ml) digeriert. Der Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 3,62g Produkt (73% d.Th.) in einer HPLC-Reinheit von 98,6% und einem e.e.-Wert von 99,6%.

LC-MS: $m/z = 496$ (MH^+ , 100%)

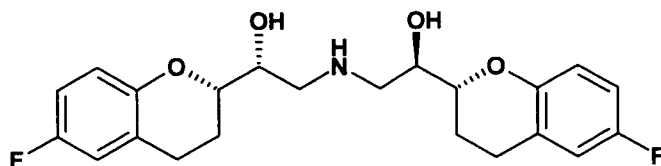
[00045] Beispiel 10: Herstellung von benzyliertem *l*-Nebivolol



In analoger Weise zu Beispiel 9 erhielt man (*R*)-2-benzylamino-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10mMol, 3,014g) und)-2-chloro-1-((*S*)-6-fluor-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)-ethanol (10 mMol, 2,307g) das Produkt (3,42g, 73% d.Th.) in einer HPLC-Reinheit von 99,1% und einem e.e.-Wert von 99,5%.

LC-MS: $m/z = 496$ (MH^+ , 100%)

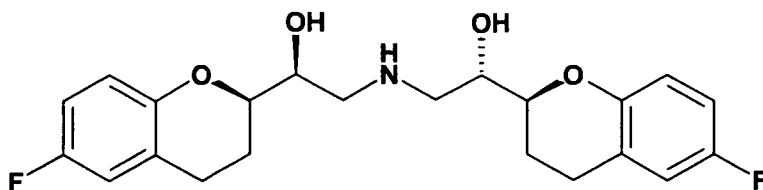
Beispiel 11: Herstellung von *d*-Nebivolol



Benzyliertes *d*-Nebivolol aus Beispiel 9 (4,96g; 10mmol) wurde in Ethanol (50ml) und Eisessig (5ml) mit 5% Pd/C bei einem Druck von 2-3 bar und einer Temperatur von 40-50°C debenzyliert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Spuren an Eisessig wurden durch nachfolgende Evaporation mit 2x 25ml Ethanol beseitigt. Das erhaltene Rohmaterial wurde mit Ethylacetat (50ml) versetzt, filtriert und anschließend zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Abfiltrieren erhielt man *d*-Nebivolol (3,98g; 98%d.Th.) in einer chemischen Reinheit von 99,5% und einem Enantiomerenüberschuss von 99,6%

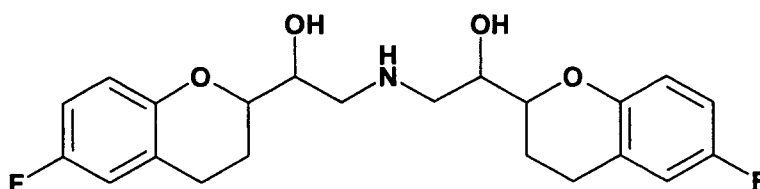
LC-MS: $m/z = 406$ (MH^+ , 100%)

Beispiel 12: Herstellung von *l*-Nebivolol

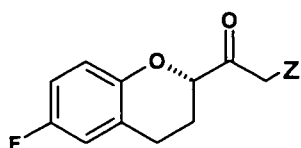
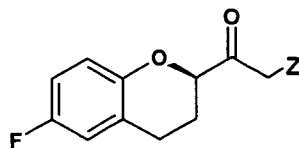


In analoger Weise zu Beispiel 11 erhielt man aus 4,96g (10mmol) benzyliertem *l*-Nebivolol aus Beispiel 10 *l*-Nebivolol (3,86g; 95% d.Th.) in einer chemischen Reinheit von 99,4% und einem Enantiomerenüberschuss von 99,5%.

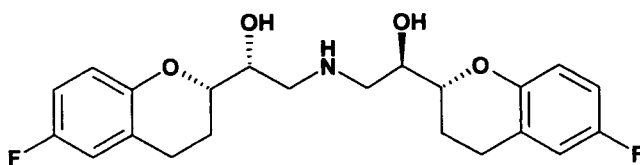
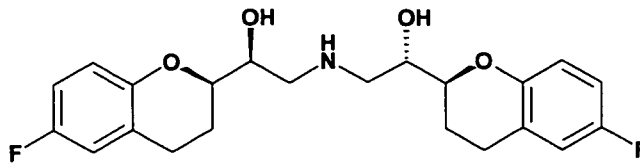
LC-MS: m/z = 406 (MH^+ , 100%)

Patentansprüche**1. Verfahren zur Synthese von racemischem Nebivolol der Formel (I)****(I)**

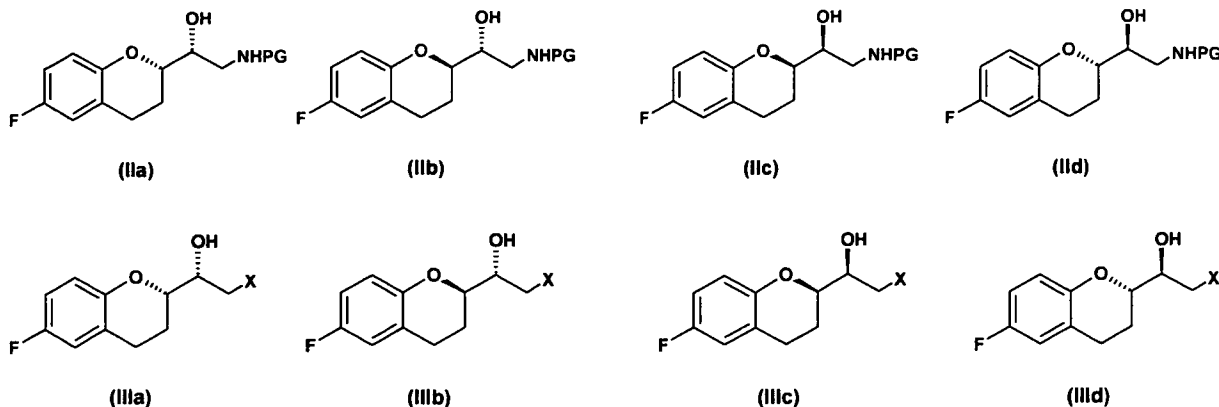
aus den enantiomerenreinen Verbindungen der Formel IVa und IVb

**(IVa)****(IVb)**

wobei racemisches Nebivolol durch Mischen der enantiomerenreinen Verbindungen d-Nebivolol (Ia) und l-Nebivolol (Ib) erhalten wird,

**(Ia)****(Ib)**

die Verbindungen d-Nebivolol (Ia) und l-Nebivolol (Ib) unabhängig voneinander als enantiomerenreine Verbindungen synthetisiert werden, indem (Ia) und (Ib) jeweils durch individuelle Kopplungen der 4 enantiomerenreinen Intermediate der Formel (IIa-d) mit den korrespondierenden Vorläufern der Formel (IIIa-d) hergestellt werden,



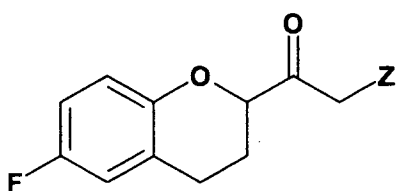
wobei durch Kopplung von (IIa) mit (IIIb) oder (IIb) mit (IIIa) d-Nebivolol (Ia) und durch Kopplung von (IIc) mit (IIId) oder (IId) mit (IIIc) l-Nebivolol (Ib) gewonnen wird und PG in den Intermediaten der Formel (IIa-d) ein Wasserstoffatom oder eine Aminschutzgruppe bedeutet und X in den Vorläufern der Formel (IIIa-d) ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet,

die Intermediate der Formel (IIa-d) individuell aus den jeweiligen direkten Vorläufern der Formel (IIIa-d) gebildet werden, wobei Intermediat (IIa) aus (IIIa), Intermediat (IIb) aus (IIIb), Intermediat (IIc) aus (IIIc) und Intermediat (IId) aus (IIId) gebildet wird,

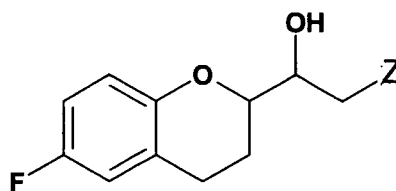
die Vorläufer der Formel (IIIa-d) spezifisch durch Reduktion der enantiomerenreinen Ketonvorstufen der Formel (IVa,b) gebildet werden, wobei die Vorläufer der Formel (IIIa) und (IIId) aus der Ketonvorstufe der Formel (IVa), und die Vorläufer der Formel (IIIb) und (IIIc) aus der Ketonvorstufe der Formel (IVb) hervorgehen und Z in den Ketonvorstufen (IVa,b) ein Halogenatom, eine Hydroxylfunktion, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Intermediate (**Ila-d**) durch diastereoselektive Reduktion mit einem hochselektiven, chiralen Reduktionsmittel aus den enantiomerenreinen Vorläufern (**Illa-d**) gebildet werden.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass für die Reduktion der Verbindungen (**Iva,b**) ein Reduktionsmittel ausgewählt unter chiralen komplexen Hydriden, chiralen Borverbindungen, chiralen Katalysatoren für Transferhydrierungen und katalytische Hydrierungen und Enzymen eingesetzt wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass für die Reduktion der Verbindungen (**Iva,b**) Enzyme eingesetzt werden.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass für die Reduktionen der Verbindungen (**Iva,b**) Alkoholdehydrogenasen und Ketoreduktasen mit oder ohne Co-Faktorregenerierung eingesetzt werden.
6. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Intermediate der Formel (**Ila-d**) aus den Vorläufern der Formel (**Illa-d**) durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem Arylamin, vorzugsweise Benzylamin, gebildet werden.

7. Verfahren zur Reduktion von Chromanketonen der Formel (IV), mit X = Halogenatom, Hydroxylgruppe oder daraus gewonnene Alkyl- oder Arylsulfonyloxy-Gruppen, zu den enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



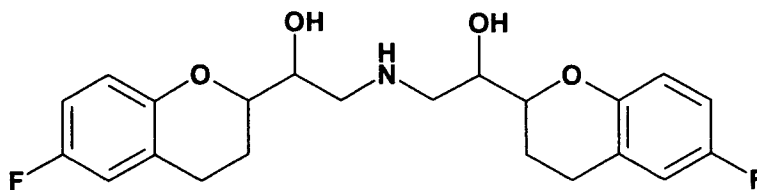
(IV)



(III)

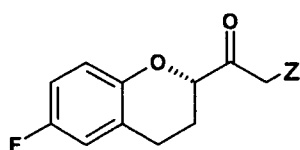
dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion enzymatisch mittels Alkoholdehydrogenasen und/oder Kettoreduktasen mit oder ohne Co-Faktorregenerierung erfolgt.

8. Verfahren zur Synthese von Enantiomeren des Nebivolol der Formel (I)

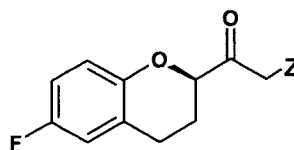


(I)

aus den enantiomerenreinen Verbindungen der Formel IVa und IVb

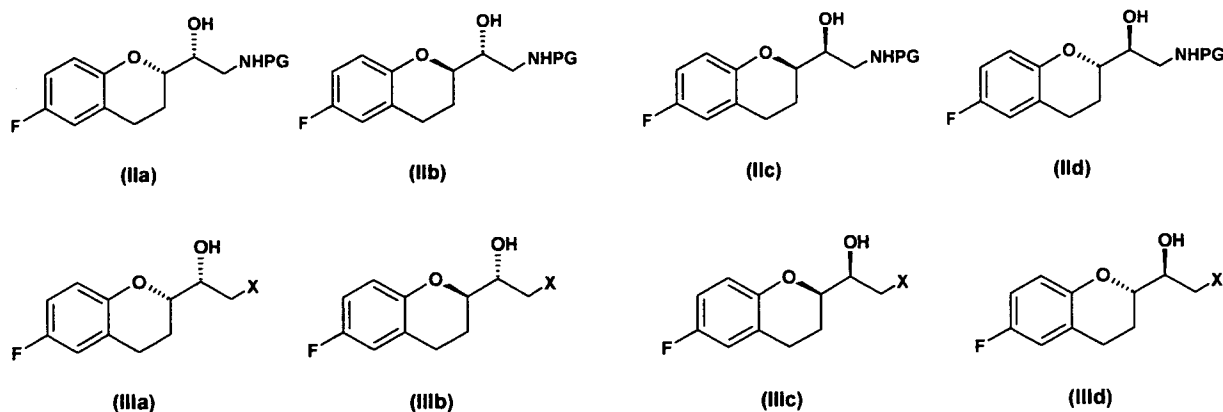


(IVa)



(IVb)

wobei die Enantiomere des Nebivolol durch individuelle Kopplungen der 4 enantiomerenreinen Intermediate der Formel (IIa-d) mit den korrespondierenden Vorläufern der Formel (IIIa-d) synthetisiert werden,



wobei PG in den Intermediaten der Formel (IIa-d) ein Wasserstoffatom oder eine Aminschutzgruppe bedeutet und X in den Vorläufern der Formel (IIIa-d) ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet,

die Intermediate der Formel (IIa-d) individuell aus den jeweiligen direkten Vorläufern der Formel (IIIa-d) gebildet werden, wobei Intermediat (IIa) aus (IIIa), Intermediat (IIb) aus (IIIb), Intermediat (IIc) aus (IIIc) und Intermediat (IId) aus (IIId) gebildet wird,

die Vorläufer der Formel (IIIa-d) spezifisch durch Reduktion der enantiomerenreinen Ketonvorstufen der Formel (IVa,b) gebildet werden, wobei die Vorläufer der Formel (IIIa) und (IIId) aus der Ketonvorstufe der Formel (IVa), und die Vorläufer der Formel (IIIb) und (IIIc) aus der Ketonvorstufe der Formel (IVb) hervorgehen und Z in den Ketonvorstufen (IVa,b) ein Halogenatom, eine Hydroxylfunktion, eine Acylgruppe, eine Alkylsulfonyloxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe bedeutet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/000246

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D311/58 C12P17/06 ADD.		
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) C07D C12P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/121710 A2 (ZACH SYSTEM SPA [IT]; VOLPICELLI RAFFAELLA [IT]; MARAGNI PAOLO [IT]; M) 8 October 2009 (2009-10-08) cited in the application the whole document	7
Y	WO 2008/040528 A2 (ZACH SYSTEM SPA [IT]; VOLPICELLI RAFFAELLA [IT]; MARAGNI PAOLO [IT]; C) 10 April 2008 (2008-04-10) cited in the application das ganze Dokument; insbesondere, Seite 6, Zeile 28 - Seite 7, Zeile 8	7
Y	WO 2005/108590 A2 (BASF AG [DE]; STUERMER RAINER [DE]; KESSELER MARIA [DE]; HAUER BERNHAR) 17 November 2005 (2005-11-17) the whole document <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">-/-</div>	7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">4 March 2011</div>	Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">08/04/2011</div>	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Fink, Dieter</div>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/000246

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/064827 A2 (ZACH SYSTEM SPA [IT]; VOLPICELLI RAFFAELLA [IT]; MARAGNI PAOLO [IT]; C) 5 June 2008 (2008-06-05) the whole document -----	1-8
A	EP 1 803 715 A1 (CIMEX PHARMA AG [CH]; UNIV ZUERICH [CH]) 4 July 2007 (2007-07-04) cited in the application the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/000246

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009121710 A2	08-10-2009	AU 2009231345 A1 CA 2714051 A1 CN 101952270 A EP 2265596 A2 US 2011021793 A1	08-10-2009 08-10-2009 19-01-2011 29-12-2010 27-01-2011
WO 2008040528 A2	10-04-2008	AU 2007304419 A1 CA 2663339 A1 CN 101522656 A EP 2078005 A2 JP 2010505779 T US 2010069652 A1	10-04-2008 10-04-2008 02-09-2009 15-07-2009 25-02-2010 18-03-2010
WO 2005108590 A2	17-11-2005	CN 1950513 A DE 102004022686 A1 EP 1745133 A2 ES 2328264 T3 JP 2007535956 T US 2008206824 A1	18-04-2007 24-11-2005 24-01-2007 11-11-2009 13-12-2007 28-08-2008
WO 2008064827 A2	05-06-2008	AT 473224 T AU 2007324896 A1 CA 2667919 A1 CN 101553485 A EP 2099790 A2 EP 2228374 A1 ES 2346371 T3 HR 20100420 T1 JP 2010510969 T SI 2099790 T1 US 2010056813 A1	15-07-2010 05-06-2008 05-06-2008 07-10-2009 16-09-2009 15-09-2010 14-10-2010 30-09-2010 08-04-2010 30-09-2010 04-03-2010
EP 1803715 A1	04-07-2007	US 2007149612 A1	28-06-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D311/58 C12P17/06
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D C12P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2009/121710 A2 (ZACH SYSTEM SPA [IT]; VOLPICELLI RAFFAELLA [IT]; MARAGNI PAOLO [IT]; M) 8. Oktober 2009 (2009-10-08) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	7
Y	WO 2008/040528 A2 (ZACH SYSTEM SPA [IT]; VOLPICELLI RAFFAELLA [IT]; MARAGNI PAOLO [IT]; C) 10. April 2008 (2008-04-10) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument; insbesondere, Seite 6, Zeile 28 - Seite 7, Zeile 8	7
Y	WO 2005/108590 A2 (BASF AG [DE]; STUERMER RAINER [DE]; KESSELER MARIA [DE]; HAUER BERNHAR) 17. November 2005 (2005-11-17) das ganze Dokument	7
	----- -/-	



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

4. März 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/04/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, Dieter

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2008/064827 A2 (ZACH SYSTEM SPA [IT]; VOLPICELLI RAFFAELLA [IT]; MARAGNI PAOLO [IT]; C) 5. Juni 2008 (2008-06-05) das ganze Dokument	1-8
A	----- EP 1 803 715 A1 (CIMEX PHARMA AG [CH]; UNIV ZUERICH [CH]) 4. Juli 2007 (2007-07-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/000246

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 2009121710	A2	08-10-2009	AU	2009231345	A1	08-10-2009
			CA	2714051	A1	08-10-2009
			CN	101952270	A	19-01-2011
			EP	2265596	A2	29-12-2010
			US	2011021793	A1	27-01-2011

WO 2008040528	A2	10-04-2008	AU	2007304419	A1	10-04-2008
			CA	2663339	A1	10-04-2008
			CN	101522656	A	02-09-2009
			EP	2078005	A2	15-07-2009
			JP	2010505779	T	25-02-2010
			US	2010069652	A1	18-03-2010

WO 2005108590	A2	17-11-2005	CN	1950513	A	18-04-2007
			DE	102004022686	A1	24-11-2005
			EP	1745133	A2	24-01-2007
			ES	2328264	T3	11-11-2009
			JP	2007535956	T	13-12-2007
			US	2008206824	A1	28-08-2008

WO 2008064827	A2	05-06-2008	AT	473224	T	15-07-2010
			AU	2007324896	A1	05-06-2008
			CA	2667919	A1	05-06-2008
			CN	101553485	A	07-10-2009
			EP	2099790	A2	16-09-2009
			EP	2228374	A1	15-09-2010
			ES	2346371	T3	14-10-2010
			HR	20100420	T1	30-09-2010
			JP	2010510969	T	08-04-2010
			SI	2099790	T1	30-09-2010
			US	2010056813	A1	04-03-2010

EP 1803715	A1	04-07-2007	US	2007149612	A1	28-06-2007
