

(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
17. August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/084389 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 489/08 (2006.01) **A61K 31/00** (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2005/000076

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2005 (11.02.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **CILAG LTD.** [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205
Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WEIGL, Ulrich**
[DE/DE]; Dr. Hans-Lochmannstrasse 6, 78247 Hilzingen
(DE). **KÖTZ, Ulf** [DE/DE]; Biberweg 29, 78250 Tengen
(DE). **FREIFELD, Ilia** [DE/CH]; Winterthurer Str. 308,
CH-8057 Zürich (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braunpat Braun Eder AG,
Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

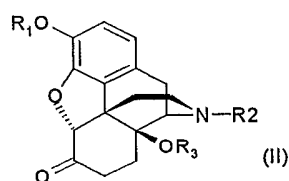
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PURIFYING NOROXYMORPHONE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR REINIGUNG VON NOROXYMORPHON-VERBINDUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to a method for purifying oxymorphone compounds of formula (II) or a mixture of compounds of formula (II), and said compounds of formula (II) or the mixture of compounds of formula (II) which contain at least one corresponding α,β -unsaturated compound as an impurity, wherein R_1 , R_2 and R_3 independently represent hydrogen, optionally substituted (C_1 - C_8) -alkyl, (C_2 - C_4) -alkenyl or a leaving group which can be separated thereon. The invention is characterised in that the oxymorphone compounds of formula (II) or a mixture of compounds of formula (II), which contain at least one corresponding α,β -unsaturated compound

is subjected to a hydrogen reaction. The purified noroxymorphone are processed in such a manner that naltrexone or naloxone or a salt of said compounds or a quaternary derivative of said compounds are formed. The invention also relates to pharmaceutical formulations which contain said compound.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zum Reinigen von Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch von Verbindungen der Formel (II), und diese Verbindung der Formel (II) oder das Gemisch von Verbindungen der Formel (II) als Verunreinigung mindestens eine entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung enthalten, worin R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes (C_1 - C_8) -Alkyl, (C_2 - C_4) -Alkenyl oder eine an sich bekannte abspaltbare Abgangsgruppe, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch von Verbindungen der Formel (II), welche als Verunreinigung mindestens eine entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung enthalten, einer Hydrierungsreaktion unterwirft; Verarbeitung des derart gereinigten Noroxymorphon zu Naltrexon oder Naloxon oder einem Salz dieser Verbindungen oder einem quaternären Derivat dieser Verbindungen; Pharmazeutische Formulierungen enthaltend eine solche Verbindung.

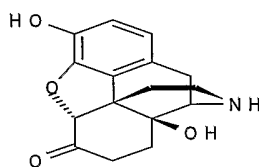


WO 2006/084389 A1

Verfahren zur Reinigung von Noroxymorphon-Verbindungen

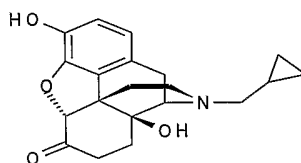
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Reinigung von Noroxymorphon-Verbindungen. Die vorliegende Erfindung be-
5 trifft auch ein Verfahren zur Herstellung von reinen Noroxy-
morphon-Verbindungen, insbesondere Naltrexon und Naloxon,
insbesondere von reinem Naltrexon.

Noroxymorphon wird chemisch als 7,8-Dihydroxy-14-hydroxy-nor-
10 morphinon bezeichnet und entspricht der Formel



Noroxymorphon

Noroxymorphon-Verbindungen und deren Herstellung sind bei-
15 spielsweise in DE 272 78 05 beschrieben. Ein ausgewähltes
Derivat von Noroxymorphon ist die als Naltrexon bekannte Ver-
bindung, welche der folgenden chemischen Formel entspricht:

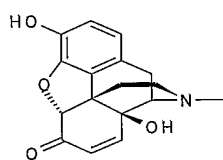


Naltrexon

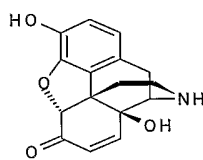
20

Naltrexon sowie dessen Derivate und Salze, beispielsweise Naltrexon Hydrochlorid, N-Methylnaltrexon Bromid (Methylnaltrexon) oder Naltrexone Methobromid, sind bekannte pharmazeutisch wirksame Verbindungen, die insbesondere zur Verminderung der
25 psychischen Abhängigkeit bei Drogenmissbrauch eingesetzt
werden. Naltrexon Methobromid wird beispielsweise als Antago-
nist des MU-Rezeptors eingesetzt, um Nebenwirkungen von
Narkotika zu unterbinden. Naloxon (CAS-Nr. 465-65-5) ist am

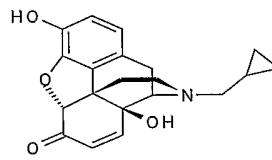
Stickstoffatom durch einen Allylrest substituiert und ist in ähnlicher Weise pharmazeutisch wirksam. Als Morphinderivate werden diese Verbindungen aus Vorstufen synthetisiert, die aus der Klasse der morphinartigen Alkaloide des Klatschmohns stammen. Da die Totalsynthese dieser komplizierten Klasse von Naturstoffen aufwendig ist, werden die Ausgangsstoffe zur Synthese von Noroxymorphon-Verbindungen aus pflanzlichen Quellen mittels Extraktion gewonnen. Bei der Extraktion von Pflanzen, im vorliegenden Fall von Mohn, wird jedoch nicht selektiv nur eine einzelne Verbindung, sondern ein Gemisch zahlreicher strukturell ähnlicher Verbindungen erhalten. Dabei sind viele dieser extrahierten Verbindungen toxisch oder ergeben im Rahmen der weiteren chemischen Umsetzung, beispielsweise bei der weiteren Synthese zu Oxymorphon, Noroxymorphon und Naltrexon, toxische Verbindungen. Als besonders problematische Verunreinigungen haben sich dabei α,β -ungesättigte Verbindungen, wie beispielsweise die Verbindung der Formeln (Ia), (Ib) und (Ic) erwiesen.



(Ia)



(Ib)



(Ic)

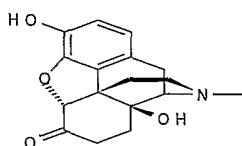
Ebenso können weitere α,β -ungesättigte toxische Verbindungen bei der Herstellung von Naltrexon, ausgehend von den genannten pflanzlichen Extrakten, entstehen, wobei solche Verbindungen mutagen, teratogen und/oder kanzerogen sein können. Deshalb wurden die Grenzwerte für diese Verbindungen in Naltrexon und dessen Derivaten auf 100 ppm, und teilweise auf 10 ppm herab gesetzt. Eine solche Spezifikation kann jedoch für Produkte, welche ausgehend von aus pflanzlichen Quellen extrahierten Rohstoffen nach bekannten Verfahren synthetisiert werden, in der Regel kaum erfüllt werden.

Es wurde nun gefunden, dass es gelingt, den erwähnten Grenzwert von 10 ppm für die vorgehend genannten α,β -ungesättigten Verbindungen einzuhalten bzw. zu unterschreiten, wenn man das Pflanzenextrakt, welches die α,β -ungesättigten Verbindungen
5 enthält, oder das Produkt einer nachfolgende Stufe in der Synthese einer ausgewählten Noroxymorphon-Verbindung, gesamt- haft einer Hydrierung unterwirft, wobei die α,β -ungesättigte Doppelbindung hydriert bzw. selektiv in eine gesättigte Bindung überführt wird.

10

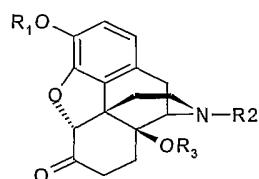
Durch diese Hydrierung werden die kritischen Verunreinigungen enthaltend α,β -ungesättigte Doppelbindungen, welche üblicherweise in der Grössenordnung von etwa 1000 ppm in den Ausgangs-
produkten vorhanden sind, soweit reduziert, dass diese mittels
15 HPLC analytisch nicht mehr nachweisbar sind. Besonders überraschend an der erfindungsgemässen Hydrierung ist die selektive Entfernung der kritischen Nebenprodukte, bzw. der α,β -Doppel-
bindung, ohne dass die vorhandene Ketogruppe hydriert bzw. entfernt oder in eine Hydroxylgruppe umgewandelt wird. Dabei wer-
den die kritischen Verunreinigungen praktisch gänzlich aus dem
20 Gemisch entfernt, welches gegebenenfalls weiter verarbeitet werden kann. So kann beispielsweise bei der Herstellung von Noroxymorphon oder bei dessen weiteren Verarbeitung zu Naltrexon oder Naloxon und deren Salze, entweder das Ausgangsgemisch
25 oder eine beliebige Zwischenstufe oder auch das Endprodukt, vorzugsweise das Ausgangsgemisch oder eine Zwischenstufe, der erfindungsgemässen Hydrierung unterworfen werden. Das Ausgangs-
gemisch besteht in der Regel aus Oxymorphon,

30



Oxymorphon

- welches aus den aus pflanzlichen Materialien extrahierten
- 5 Naturstoffen Thebain oder Oripavin hergestellt wurde und welches die entsprechenden α,β -ungesättigte Verbindungen, wie beispielsweise die vorgehend genannte Verbindungen der Formel (Ia) als Verunreinigung enthält.
- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Reinigen von Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch von Verbindungen der Formel (II)



(II)

- 15 und diese Verbindung der Formel (II) oder das Gemisch von Verbindungen der Formel (II) als Verunreinigung mindestens eine entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung enthalten, worin
- 20 R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl oder Chlor substituiertes (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl oder eine an sich bekannte abspaltbare Abgangsgruppe, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch von Verbindungen der
- 25 Formel (II), welche als Verunreinigung mindestens eine entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung enthalten, einer Hydrierungsreaktion unterwirft.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die nach dem erfindungsgemässen Verfahren gereinigten Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch solcher Verbindungen sowie pharmazeutische Formulierungen enthaltend eine solche Verbindung.

5

R_1 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl oder eine Abgangsgruppe; vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder eine Abgangsgruppe; vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise Wasserstoff. R_1 als (C_1-C_8) -Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl, vorzugsweise Methyl.

10

R_2 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl oder eine Abgangsgruppe; vorzugsweise (C_1-C_6) -Alkyl, Allyl oder Wasserstoff, vorzugsweise (C_1-C_6) -Alkyl oder Wasserstoff. Stellt die Verbindung der Formel (II) ein Endprodukt dar, so bedeutet darin R_2 vorzugsweise Methylen-cyclopropyl $(-CH_2-C_3H_5)$ oder Allyl $(-CH_2-CH=CH_2)$. Vorzugsweise wird das Ausgangsgemisch oder eine Zwischenstufe hydriert, d.h. eine Verbindung bzw. ein Verbindungsgemisch, worin R_2 weder Methylen-cyclopropyl noch Allyl bedeutet und man aus diesem hydrierten Produkt das bevorzugte Endprodukt herstellt.

15

20

R_3 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff oder eine Abgangsgruppe, vorzugsweise Wasserstoff.

25

Als Abgangsgruppe verwendet man vorzugsweise (C_1-C_8) -Alkyloxy-carbonyl oder Phenyloxycarbonyl; vorzugsweise Ethyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl, oder tert.-Butyloxycarbonyl (Boc), Cyclohexyloxycarbonyl, oder Trialkylsilyl; vorzugsweise (C_1-C_8) -Alkyloxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl; vorzugsweise Ethyloxycarbonyl oder tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) oder Trialkylsilyl, wie beispielsweise Trimethylsilyl, ausgehend z.B. von $(CH_3)_3SiCl$ oder Hexamethyldisilazan und andern an sich bekannten Organosilylverbindungen.

30

35

Als Abgangsgruppe können neben den genannten Schutzgruppen auch Estergruppierungen, wie z.B. Methylester-, Acetylesther-, Benzylester-, oder gegebenenfalls substituierte Benzylestergruppen, verwendet werden, ebenso wie (C₂-C₄)-Alkenylgruppen, vorzugsweise den Allylrest, wobei wie bereits erwähnt, für den Substituenten R₂ Allyl auch als Substituenten des Endprodukts bevorzugt ist. Als Abgangsgruppe für das Stickstoffatom, d.i. die Aminogruppe, sind insbesondere die an sich bekannten Carbamate geeignet.

10

Für die Einführung einer Alkyloxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl (Boc), geht man in an sich bekannter Weise vor, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (II), worin mindestens einer der Substituenten R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff bedeutet, z.B. mit Boc-Anhydrid (Boc-O-Boc) $\{[(CH_3)_3C-O-C(O)]_2-O\}$ oder mit Boc-Carbamat $[(CH_3)_3C-O-C(O)-N(C_{1-4}-Alkyl)_2]$, umsetzt. Dabei steht hier Boc stellvertretend für die anderen gleich reagierenden Verbindungen, das heisst Verbindungen, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch einen andern gleich reagierenden Rest. Die Abgangsgruppen können in an sich bekannter Weise entfernt werden. Ebenso ist die Anbindung der weiteren genannten Abgangsgruppen, sowohl an das Stickstoffatom als auch an das Sauerstoffatom, aus analogen Umsetzungen aus der Literatur bekannt und braucht hier nicht weiter beschrieben zu werden.

25

Hydrierungsbedingungen sind an sich bekannt und in Hydrogenation Methods, 1985, Paul N. Rylander Engelhard Corp. Edison, NJ, Academic Press, beschrieben. Bevorzugt sind erfindungsgemäss Hydrierungsbedingungen, worin für die Hydrierung der Verbindung der Formel (II) oder den Gemisch dieser Verbindungen elementarer Wasserstoff und/oder Bedingungen bzw. Verbindungen, welche elementaren Wasserstoff *in situ* generieren, verwendet werden. In diesem Sinne sind erfindungsgemäss Hydrierungsbedingungen bevorzugt, worin für die Hydrierung der Verbindung der Formel (II) oder den Gemisch dieser Verbindungen elementa-

35

rer Wasserstoff, Cyclohexen und/oder Cyclohexadien (welche unter Wasserstoffabgabe zu Benzol reagieren) und/oder Ammoniumformiat (welches unter Wasserstoffabspaltung zu Kohlendioxid und Ammoniak zerfällt) als Wasserstoffquellen oder in einem
5 Lösungsmittel aus der Klasse der polaren organischen Lösungsmittel und/oder Wasser unter Reaktionsvermittlung, wie beispielsweise Hydrierungskatalysatoren, verwendet werden. Solche Hydrierungskatalysatoren sind hierin weiter unten beschrieben. Transferhydrierungen können in der Regel bei
10 Normaldruck durchgeführt werden und sind an sich bekannt.

Insbesondere bevorzugt ist die katalytische Hydrierung unter Verwendung von Edelmetallkatalysatoren in heterogener oder homogener Form. Solche Edelmetallkatalysatoren sind vorzugs-
15 weise ausgewählt aus Verbindungen der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, insbesondere ausgewählt aus Metallen der VIII. Gruppe des Periodensystems, deren Verbindungen und Komplexe, insbesondere von Ruthenium (Ru) und Osmium (Os), Cobalt (Co), Rhodium (Rh), und Iridium
20 (Ir), Nickel (Ni), Palladium (Pd) und Platin (Pt). Bevorzugt sind Rhodium, Palladium und Platin, insbesondere Palladium. Diese Metalle werden als Hydrierungskatalysatoren in an sich bekannter Weise verwendet. So kann an in heterogener Form hydrieren, wobei die Katalysatoren auf einem Trägermaterial
25 aufgetragen sind, vorzugsweise auf Aktivkohle oder Aluminiumoxid oder auf anderen an sich bekannten Trägermaterial, vorzugsweise auf Aktivkohle.

Bevorzugt können auch Verbindungen dieser Metalle als homogene
30 Katalysatoren verwendet werden, vorzugsweise Palladiumverbindungen. Beispiele für solche Palladiumverbindungen sind an sich bekannte Pd(0)-Verbindungen wie Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium sowie die entsprechenden Komplexe mit den Liganden Tri-(2-tolyl)phosphin, Tri-(2-furyl)phosphine, Tri(tert.-
35 butyl)phosphin, bzw. den zweizähnigen Liganden dppm [1,1-Bis(diphenylphosphinomethan)], dppe [1,2-Bis-(diphenylphosphino)-

ethan] und verwandte Verbindungen, und Tris(dibenzylidenacetone)diPalladium-ChloroformKomplex, sowie Pd(II)-Verbindungen wie PdCl₂, Pd(dppe)Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppe)(OAc)₂, π -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer. Bevorzugt sind
5 Pd(0)-Verbindungen. Diese Verbindungen, bzw. Salze und Komplexe, sind an sich bekannt und in der Literatur beschrieben worden.

Die Katalysatoren werden in katalytischen Mengen, vorzugsweise
10 in Mengen von 0.0005 - 0.01 Gew.-% Edelmetall, vorzugsweise etwa 0.001 - 0.005 Gew.-% Edelmetall, berechnet auf das Gewicht des Rohdukts eingesetzt. Die angegebene obere Grenze ist aber nicht kritisch. So können auch höhere Mengen an Katalysator, z.B. äquimolare Mengen bezogen auf das Rohprodukt, eingesetzt
15 werden. In der Regel ist dies jedoch nicht nötig.

Die Hydrierung wird vorzugsweise mit Wasserstoffgas durch geführt, vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise in organischen Säuren, wie vorzugsweise Eisessig,
20 Ameisensäure, Propionsäure oder einem Gemisch dieser Verbindungen; in Alkoholen, wie vorzugsweise Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Butanol oder ein Gemisch dieser Verbindungen; in Nitrilen wie vorzugsweise Acetonitril und/oder Propionitril; in Ketonen wie vorzugsweise Aceton und/oder 2-Butanon; in
25 Estern wie Essigssäureethylester, in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie vorzugsweise Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfonamid (DMSO), oder Wasser. Bevorzugt sind protische Lösungsmittel, insbesondere Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, n-Butanol, oder aprotische polare Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, DMF, Acetonitril, gegebenenfalls im Gemisch mit
30 1-99 Gew.-% Wasser und vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Säure, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Ameisensäure, vorzugsweise Essigsäure, vorzugsweise in einer Konzentration von 0.1 Gew.-% bis 99 Gew.-%. Die
35 Hydrierung wird vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich

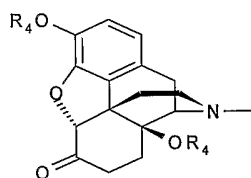
von 0°C bis 150°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich von Normaldruck bis 100 bar, vorzugsweise im Bereich von Normaldruck bis 10 bar, durchgeführt.

- 5 Anstelle von Wasserstoff können auch Verbindungen verwendet, welche in der Reaktion *in situ* Wasserstoff abgeben, wie beispielsweise Transferhydrierung mit Ammoniumformiat, Cyclohexen und/oder Cyclohexadien. Dabei wird der Wasserstoff in einer vorgelagerten Reaktion unter Katalyse von Reagenz abgespalten.

10

Die vorliegende betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung von reinem Noroxymorphon, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

- 15 a) Oxymorphon vorlegt und die Hydroxylgruppen dieser Verbindung mit abspaltbaren Schutzgruppen R_4 (i.e. Abgangsgruppen) versieht, so dass man eine Verbindung der Formel (III) erhält:

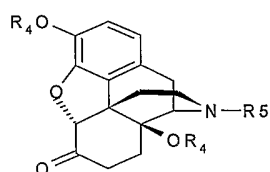


(III)

20

worin R_4 eine Abgangsgruppe bedeutet, wie solche vorgehend beschrieben sind, vorzugsweise Acyl, vorzugsweise Acetyl;

- b) die N-Methylgruppe der Verbindung der Formel (III) entfernt und durch eine Abgangsgruppe R_5 ersetzt, so dass man eine Verbindung der Formel (IV) erhält:
- 25



(IV)

- 5 worin R_5 eine Abgangsgruppe bedeutet, wie solche vorgehend beschrieben sind, vorzugsweise Alkyloxycarbonyl, vorzugsweise Ethyloxycarbonyl oder Boc, vorzugsweise Ethyloxycarbonyl;
- c) 10 aus der Verbindung der Formel (IV) die Abgangsgruppen R_4 und R_5 entfernt, so dass man Noroxymorphon erhält, welches man gegebenenfalls weiter verarbeitet, vorzugsweise zu Naltrexon oder Naloxon oder einem Salz dieser Verbindungen oder einem quaternären Derivat dieser Verbindungen, vorzugsweise zum Hydrochlorid, Hydrobromid, Methochlorid oder Methobromid, vorzugsweise zu den entsprechenden Salzen oder
- 15 quaternären Derivaten von Naltrexon, wobei man
- d) 20 mindestens eines der in den Stufen a), b) und/oder c) erhaltenen Produkte, vorzugsweise eines der in den Stufen a) und/oder b) erhaltenen Produkte, einer Hydrierungsreaktion unterwirft, wie diese vorgehend beschrieben ist.

25 In Stufe a) wird Oxymorphon vorzugsweise mittels Acetanhydrid in Methyl-tert.-butylether (MTBE) verestert und wasserfrei aufgearbeitet und isoliert, wobei als Verbindung der Formel (III) Diacetyloxymorphon (R_4 = Acetyl) erhalten wird.

- 30 In Stufe b) wird die Verbindung der Formel (III) vorzugsweise mittels Chlorameisensäureethylester in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, unter basischen Bedingungen, wie mit K_2CO_3 , demethyliert, wobei die Verbindung der Formel (IV) isoliert wird, worin R_5 Ethoxycarbonyl bedeutet, bzw. die Verbindung der Formel (IV) das entsprechende Diacetyloxymorphon-ethoxycarbamat darstellt.

Das isolierte Diacetyloxymorphon-ethoxycarbamat wird vorzugsweise in Eisessig gelöst und durch Einleiten von Wasserstoffgas unter den vorgehend angegebenen Bedingungen, katalysiert durch Palladium auf Aktivkohle, einer Hydrierung unterworfen und

5 dadurch von den anwesenden α,β -ungesättigten Verbindungen befreit. Anschliessend werden die Abgangsgruppen R_4 und R_5 durch Zugabe von 40%-iger Schwefelsäure zum Reaktionsgemisch abgespalten, wobei sich Noroxymorphon-Sulfat bildet, welches gegebenenfalls isoliert werden kann. Durch Basenzugabe, beispielsweise

10 weise durch Zugabe von Ammoniaklösung in Ethanol/Wasser, kann das Reaktionsgemisch neutralisiert und aufgearbeitet werden, wobei das freie Noroxymorphon isoliert werden kann. Das freie Noroxymorphon ist unlöslich in einem Wasser/Ethanolgemisch bei einem schwach alkalischen Säurewert (pH-Wert), bevorzugt pH 8-

15 10, und fällt bei der pH-Werteinstellung als kristalliner Feststoff aus, wodurch es abfiltriert werden kann. Im isolierten Noroxymorphon sind mittels HPLC keine α,β -ungesättigten Verbindungen mehr nachweisbar. Das derart erhaltene Noroxymorphon kann somit weiter verarbeitet werden, vorzugsweise zu

20 hochreinem Naltrexon oder Naloxon (CAS-Nr. 465-65-5) oder zu Salzen oder quaternären Derivaten. Als Salze sind die Hydrochloride und Hydrobromide bevorzugt. Als quaternäre Derivate sind die Verbindungen Naltrexon Methobromid (wird auch als Methylnaltrexon bezeichnet) oder Naloxon Methobromid [wird auch

25 als Methylnaloxon bezeichnet (CAS-Nr. 73232-50-5)] bevorzugt. Bevorzugt sind Naltrexon Hydrochloride oder Hydrobromide und Naltrexon Methobromid.

Die Hydrierungsreaktion kann schon im Ausgangsprodukt oder auch

30 in einer späteren Verarbeitungsstufe durchgeführt werden, beispielsweise wird erst das erhaltene Noroxymorphon einer Hydrierung unterworfen. Dieses kann dann z.B. zu hochreinem Naltrexon oder hochreinem Naloxon, oder zu einem hochreinem Salz oder quaternären Derivat dieser Verbindungen, verarbeitet

35 werden.

In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von hochreinen Salzen und quaternären Derivaten von Naltrexon und Naloxon, bei welchen die kritischen olefinischen Verunreinigungen unterhalb der Nachweisgrenze liegen, vorzugsweise Salze von Naltrexon, indem man das Ausgangsprodukt Noroxymorphon mit dem entsprechenden Alkylierungsmittel, d.i. mit Cyclopropylmethylbromid (für Naltrexon) oder mit Allylbromid (für Naloxon) umsetzt und das Produkt Naltrexon oder Naloxon entweder mit einer Säure, vorzugsweise mit verdünnter Salzsäure oder Bromwasserstoff zum entsprechenden Salz umsetzt, im beschriebenen Fall zum Hydrochlorid bzw. Hydrobromid; oder mit einem weiteren Alkylierungsmittel behandelt, vorzugsweise mit Methylbromid, wobei man Naltrexon Methobromid bzw. Naloxon Methobromid erhält; dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens das Ausgangsprodukt oder ein als Zwischenstufe erhaltenes Produkt oder das Endprodukt, vorzugsweise das Ausgangsprodukt, einer Hydrierungsreaktion unterwirft, wie diese vorgehend beschrieben ist. Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

20

Beispiel 1 [Herstellung von Diacetyloxymorphon (DAOM)]

20 g Oxymorphon werden in einer Mischung aus 10 g tert.-Butylmethylether und 21 g Essigsäureanhydrid (3.24 eq.) bei Raumtemperatur suspendiert. Die Reaktionslösung wird 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird abgekühlt und 70 g tert.-Butylmethylether zugegeben. Die Suspension wird nochmals auf Rückflusstemperatur erhitzt, dann auf 0-4°C abgekühlt und bis zur vollständigen Fällung nachgerührt. Das Produkt wird abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether nachgewaschen und bei 30 90°C im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 23 g (91 %, bezogen auf das eingesetzte Oxymorphon); HPLC-Reinheit: 98%.

Beispiel 2 (Herstellung von Diacetyloxymorphon-Carbamat)

30g Diacetyloxymorphon werden zusammen mit 66g Chlorameisensäureethylester (8 eq.) und einer heterogenen Base (Kalium-

carbonat 1 eq.) in einem organischen Lösungsmittel (74 g Acetonitril) suspendiert und mehrere Stunden (24-28 Stunden) bei erhöhter Temperatur (65-68°C) erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion werden Acetonitril und Chlorameisensäureethylester unter
5 Vakuum abdestilliert. Zum Rückstand werden 73 g Acetonitril dazugegeben. Bei Raumtemperatur wird dann die heterogene Base (KHCO₃/K₂CO₃) abfiltriert. Das Acetonitril wird unter Vakuum abdestilliert und zur vollständigen Fällung 60 g tert.-Butylmethylether zugegeben. Nach Erhitzen auf Rückflusstemperatur
10 wird auf 0-5°C abgekühlt und nachgerührt, danach der ausgefallene Feststoff abgesaugt und zuerst mit tert.-Butylmethylether, danach mit Wasser gewaschen. Das farblose Produkt wird bei 80°C bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrocknet. Gemäss HPLC enthält das Produkt >1000 ppm α,β-ungesättigte Verbindungen.
15 Ausbeute: 29 g (86% bezogen auf das eingesetzte Diacetyloxymorphon). HPLC-Reinheit: >95%.

Beispiel 3 (Herstellung von Noroymorphon)

30 g Diacetyloxymorphon-Carbamat, hergestellt gemäss Beispiel
20 2, werden in 60 g Eisessig bei Raumtemperatur gelöst. Es werden 0.6g wasserfeuchtes Palladium auf Aktivkohle (10% Pd bezogen auf die Trockensubstanz, Wassergehalt ca. 50%) dazugegeben. Dann wird bei 50-60°C Innentemperatur und 2.7 bar Wasserstoffgas eingeleitet, wobei das anwesende α,β-ungesättigte Neben-
25 produkt hydriert wird. Nach der Hydrierung wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung wird unter Vakuum auf die Hälfte aufkonzentriert. Zur aufkonzentrierten Eisessiglösung wird das dreifache Volumen 40ige% Schwefelsäure zugegeben. Unter Rückfluss wird das Carbamat zum freien Amin verkocht. Dabei fällt
30 das Produkt als Sulfatsalz aus. Das entstandene Salz wird abfiltriert und mit wenig gekühltem Ethanol nachgewaschen. Der erhaltene Feststoff wird in Wasser/Ethanol gelöst und die Lösung mit wässriger Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 9 (neun) gebracht. Bei diesem pH-Wert fällt das freie

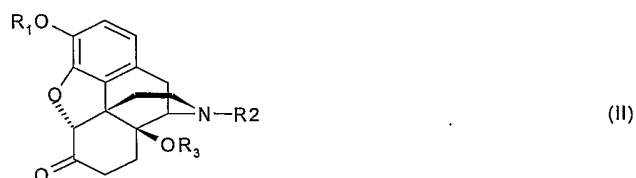
Noroxymorphon aus und wird abfiltriert. Mit HPLC-Analyse sind keine α,β -ungesättigte Nebenprodukte mehr nachweisbar.

Ausbeute: 70-75% (bezogen auf das eingesetzte Diacetyloxymorphon-Carbamat);

- 5 HPLC-Reinheit: >98%.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Reinigen von Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch von Verbindungen der Formel (II)



5

und diese Verbindung der Formel (II) oder das Gemisch von Verbindungen der Formel (II) als Verunreinigung mindestens eine entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung enthalten,

10 worin

R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl oder Chlor substituiertes (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl oder eine an sich bekannte abspaltbare Abgangsgruppe, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man die Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch von Verbindungen der Formel (II), welche als Verunreinigung mindestens eine entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung enthalten, einer Hydrierungsreaktion unterwirft.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl oder eine Abgangsgruppe; vorzugsweise Wasserstoff, Methyl oder eine Abgangsgruppe; vorzugsweise Wasserstoff oder Methyl, vorzugsweise Wasserstoff;

R_2 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl oder eine Abgangsgruppe; vorzugsweise (C_1-C_6) -Alkyl, Allyl oder Wasserstoff, vorzugsweise (C_1-C_6) -Alkyl oder Wasserstoff; und

R_3 Wasserstoff oder eine Abgangsgruppe, vorzugsweise Wasserstoff, bedeuten,

wobei, wenn die Verbindung der Formel (II) ein Endprodukt

30 darstellt, darin R_2 vorzugsweise Methylen-cyclopropyl oder Allyl bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das Ausgangsgemisch oder eine Zwischenstufe hydriert, worin R_2 weder Methylen-cyclopropyl noch Allyl bedeutet und man aus diesem hydrierten Produkt die Verbindung herstellt, worin
- 5 R_2 Methylen-cyclopropyl oder Allyl bedeutet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander als Abgangsgruppe (C_1 - C_8)-Alkyloxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl; vorzugsweise
- 10 Ethyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl, oder tert.-Butyloxycarbonyl (Boc), Cyclohexyloxycarbonyl, oder Trialkylsilyl; vorzugsweise (C_1 - C_8)-Alkyloxycarbonyl oder Phenyloxycarbonyl; vorzugsweise Ethyloxycarbonyl oder tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) oder Trialkylsilyl, bedeuten.
- 15
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander als Abgangsgruppe eine Estergruppierung, vorzugsweise eine Methylester-, Acetylerster-, Benzylester-, oder gegebenenfalls substituierte
- 20 Benzylestergruppe, eine Carbamatgruppe und/oder eine (C_2 - C_4)-Alkenylgruppe, vorzugsweise Allyl, bedeuten.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass für die Hydrierung elementarer Wasserstoff
- 25 und/oder Verbindungen verwendet werden, welche elementaren Wasserstoff *in situ* generieren.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass für die Hydrierung elementarer Wasserstoff, Cyclohexen, Cyclo-
- 30 hexadien und/oder Ammoniumformiat verwendet werden, in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Klasse der polaren organischen Lösungsmittel und Wasser, und in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren.
- 35 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man mit Wasserstoff unter Verwendung von Edel-

- metallkatalysatoren in heterogener oder homogener Form hydriert, wobei diese vorzugsweise ausgewählt sind aus Verbindungen der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, vorzugsweise aus Metallen der VIII. Gruppe des Periodensystems deren Verbindungen und Komplexe, vorzugsweise aus Ruthenium, Osmium, Cobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin, vorzugsweise aus Rhodium, Palladium und Platin, vorzugsweise Palladium.
- 5
- 10 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man in heterogener Form hydriert, wobei die Katalysatoren auf einem Trägermaterial aufgetragen sind, vorzugsweise auf Aktivkohle oder Aluminiumoxid oder auf anderen an sich bekannten Trägermaterial, vorzugsweise auf Aktivkohle.
- 15
10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man für die Hydrierung homogene Katalysatoren verwendet, vorzugsweise Palladiumverbindungen, vorzugsweise an sich bekannte Pd(0)-Verbindungen.
- 20
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, die entsprechenden Komplexe mit den Liganden Tri-(2-tolyl)phosphin, Tri-(2-furyl)phosphine, Tri(tert.-butyl)phosphin, bzw. den zweizähnigen Liganden dppm [1,1-Bis (diphenylphosphinomethan)], dppe [1,2-Bis-(diphenylphosphino)ethan] und verwandte Verbindungen, Tris(dibenzylidenaceton)diPalladium-ChloroformKomplex, Pd(II)-Verbindungen, vorzugsweise PdCl₂, Pd(dppe)Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppe)(OAc)₂, π -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer.
- 25
- 30
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass man die Katalysatoren in katalytischen Mengen, vorzugsweise in Mengen von 0.0005 - 0.01 Gew.-% Edelmetall,

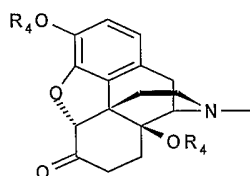
vorzugsweise etwa 0.001 - 0.005 Gew.-% Edelmetall, berechnet auf das Gewicht des Rohdukts eingesetzt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung mit Wasserstoffgas in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in einem organischen protischen oder aprotischen polaren Lösungsmittel, durchführt, gegebenenfalls im Gemisch mit 1-99 Gew.-% Wasser, vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Säure, in einer Konzentration von vorzugsweise 0.1 Gew.-% bis 99 Gew.-% und bei einer Temperatur im Bereich von vorzugsweise 0°C bis 150°C, vorzugsweise im Bereich von 20°C bis 100°C, und vorzugsweise im Bereich von Normaldruck bis 100 bar, vorzugsweise im Bereich von Normaldruck bis 10 bar.

15

14. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man anstelle von Wasserstoff Verbindungen verwendet, welche in der Reaktion *in situ* Wasserstoff abgeben, vorzugsweise als Transferhydrierung mit Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Cyclohexadien.

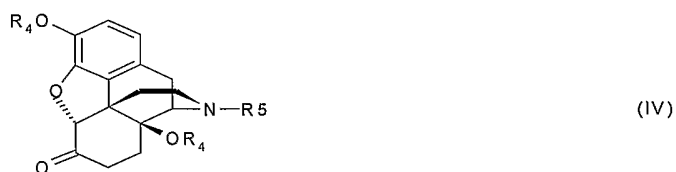
15. Verfahren zur Herstellung von reinem Noroxymorphon, dadurch gekennzeichnet ist, dass man
a) Oxymorphon vorlegt und die Hydroxylgruppen dieser Verbindung mit abspaltbaren Schutzgruppen R_4 (i.e. Abgangsgruppen) versieht, so dass man eine Verbindung der Formel (III) erhält:



(III)

30 worin R_4 eine Abgangsgruppe gemäss der Definition in einem der Ansprüche 4 und 5 bedeutet, vorzugsweise Acyl, vorzugsweise Acetyl;

b) die N-Methylgruppe der Verbindung der Formel (III) entfernt und durch eine Abgangsgruppe R_5 ersetzt, so dass man eine Verbindung der Formel (IV) erhält:



5

worin R_5 eine Abgangsgruppe gemäss der Definition in einem der Ansprüche 4 und 5 bedeutet, vorzugsweise Alkyloxycarbonyl, vorzugsweise Ethyloxycarbonyl oder Boc, vorzugsweise Ethyloxycarbonyl;

10

c) aus der Verbindung der Formel (IV) die Abgangsgruppen R_4 und R_5 entfernt, so dass man Noroxymorphon erhält, wobei man

d) mindestens eines der in den Stufen a), b) und/oder c) erhaltenen Produkte, vorzugsweise eines der in den Stufen a)

und/oder b) erhaltenen Produkte, einer Hydrierungsreaktion gemäss einem der Ansprüche 6-14 unterwirft.

15

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass man das in Stufe c) erhalten Noroxymorphon zu Naltrexon oder Naloxon oder einem Salz dieser Verbindungen oder einem quaternären Derivat dieser Verbindungen, vorzugsweise zum Hydrochlorid, Hydrobromid, Methochlorid oder Methobromid, vorzugsweise zu Naltrexon Hydrochlorid, Naltrexon Hydrobromid, Naltrexon Methochlorid oder Naltrexon Methobromid, weiter verarbeitet.

25

17. Verfahren nach Anspruch 16, indem man das Ausgangsprodukt Noroxymorphon mit Cyclopropylmethylbromid (für Naltrexon) oder mit Allylbromid (für Naloxon) umsetzt und das erhaltene Produkt (Naltrexon oder Naloxon) entweder mit einer Säure, vorzugsweise mit verdünnter Salzsäure oder Bromwasserstoff zum entsprechenden Hydrochlorid bzw. Hydrobromid umsetzt; oder mit Methylbromid, wobei man Naltrexon Methobromid bzw. Naloxon Methobromid erhält; dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens das

30

Ausgangsprodukt oder ein als Zwischenstufe erhaltenes Produkt oder das Endprodukt, vorzugsweise das Ausgangsprodukt, einer Hydrierungsreaktion nach einem der Ansprüche 6-14 unterwirft.

- 5 18. Die nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17 erhaltenen hoch reinen Oxymorphonverbindungen der Formel (II) oder ein Gemisch solcher Verbindungen.
19. Pharmazeutische Formulierungen enthaltend eine Verbindung
- 10 nach Anspruch 18.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2005/000076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D489/08 A61K31/00

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 7 C07D

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 158 476 A (MALLINCKRODT, INC; MALLINCKRODT, INC.) 16 October 1985 (1985-10-16) page 12; example 7 -----	1-19
X	WO 99/02529 A (PENICK CORPORATION; HUANG, BAO-SHAN; CHRISTODOULOU, ARIS; LU, YANSONG;) 21 January 1999 (1999-01-21) examples 40,47 -----	1-19
X	WO 95/32973 A (MALLINCKRODT CHEMICAL, INC; KAVKA, FRANK) 7 December 1995 (1995-12-07) page 6 -----	1-19
X	WO 91/05768 A (THE UNITED STATES OF AMERICA, REPRESENTED BY THE S) 2 May 1991 (1991-05-02) page 4 - page 18; examples -----	1-19

☐ 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

12 October 2005

Date of mailing of the international search report

19/10/2005

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

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/CH2005/000076

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0158476	A	16-10-1985	DE 3581423 D1	28-02-1991
			ES 8606356 A1	01-10-1986
			FR 2562072 A1	04-10-1985
			IT 1199871 B	05-01-1989
			JP 1924727 C	25-04-1995
			JP 6051705 B	06-07-1994
			JP 60252481 A	13-12-1985
WO 9902529	A	21-01-1999	AT 291023 T	15-04-2005
			AU 740822 B2	15-11-2001
			AU 8379198 A	08-02-1999
			CA 2296035 A1	21-01-1999
			CN 1272845 A	08-11-2000
			DE 69829379 D1	21-04-2005
			EP 1000065 A1	17-05-2000
			HK 1028025 A1	22-07-2005
			HU 0003918 A2	30-07-2001
			JP 2001518444 T	16-10-2001
			NO 20000111 A	25-02-2000
			RU 2183636 C2	20-06-2002
			SK 102000 A3	11-07-2000
			TR 200000033 T2	21-12-2000
			TW 505648 B	11-10-2002
WO 9532973	A	07-12-1995	AT 176472 T	15-02-1999
			AU 699114 B2	19-11-1998
			AU 2590295 A	21-12-1995
			CA 2191843 A1	07-12-1995
			DE 69507697 D1	18-03-1999
			DE 69507697 T2	10-06-1999
			EP 0763038 A1	19-03-1997
			ES 2127532 T3	16-04-1999
			HU 77409 A2	28-04-1998
			JP 10501223 T	03-02-1998
			NZ 287243 A	19-12-1997
			US 5756745 A	26-05-1998
WO 9105768	A	02-05-1991	AT 178329 T	15-04-1999
			AU 642447 B2	21-10-1993
			AU 6742690 A	16-05-1991
			CA 2067200 A1	17-04-1991
			DE 69033035 D1	06-05-1999
			DE 69033035 T2	05-08-1999
			DK 496830 T3	11-10-1999
			EP 0496830 A1	05-08-1992
			ES 2129395 T3	16-06-1999
			GR 3030101 T3	30-07-1999
			JP 2694156 B2	24-12-1997
			JP 4504861 T	27-08-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2005/000076

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D489/08 A61K31/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 158 476 A (MALLINCKRODT, INC; MALLINCKRODT, INC.) 16. Oktober 1985 (1985-10-16) Seite 12; Beispiel 7	1-19
X	WO 99/02529 A (PENICK CORPORATION; HUANG, BAO-SHAN; CHRISTODOULOU, ARIS; LU, YANSONG;) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Beispiele 40,47	1-19
X	WO 95/32973 A (MALLINCKRODT CHEMICAL, INC; KAVKA, FRANK) 7. Dezember 1995 (1995-12-07) Seite 6	1-19
X	WO 91/05768 A (THE UNITED STATES OF AMERICA, REPRESENTED BY THE S) 2. Mai 1991 (1991-05-02) Seite 4 - Seite 18; Beispiele	1-19

☐ 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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Oktober 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/10/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
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

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2005/000076

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0158476	A	16-10-1985	DE 3581423 D1 28-02-1991
			ES 8606356 A1 01-10-1986
			FR 2562072 A1 04-10-1985
			IT 1199871 B 05-01-1989
			JP 1924727 C 25-04-1995
			JP 6051705 B 06-07-1994
			JP 60252481 A 13-12-1985
WO 9902529	A	21-01-1999	AT 291023 T 15-04-2005
			AU 740822 B2 15-11-2001
			AU 8379198 A 08-02-1999
			CA 2296035 A1 21-01-1999
			CN 1272845 A 08-11-2000
			DE 69829379 D1 21-04-2005
			EP 1000065 A1 17-05-2000
			HK 1028025 A1 22-07-2005
			HU 0003918 A2 30-07-2001
			JP 2001518444 T 16-10-2001
			NO 20000111 A 25-02-2000
			RU 2183636 C2 20-06-2002
			SK 102000 A3 11-07-2000
			TR 200000033 T2 21-12-2000
			TW 505648 B 11-10-2002
WO 9532973	A	07-12-1995	AT 176472 T 15-02-1999
			AU 699114 B2 19-11-1998
			AU 2590295 A 21-12-1995
			CA 2191843 A1 07-12-1995
			DE 69507697 D1 18-03-1999
			DE 69507697 T2 10-06-1999
			EP 0763038 A1 19-03-1997
			ES 2127532 T3 16-04-1999
			HU 77409 A2 28-04-1998
			JP 10501223 T 03-02-1998
			NZ 287243 A 19-12-1997
			US 5756745 A 26-05-1998
WO 9105768	A	02-05-1991	AT 178329 T 15-04-1999
			AU 642447 B2 21-10-1993
			AU 6742690 A 16-05-1991
			CA 2067200 A1 17-04-1991
			DE 69033035 D1 06-05-1999
			DE 69033035 T2 05-08-1999
			DK 496830 T3 11-10-1999
			EP 0496830 A1 05-08-1992
			ES 2129395 T3 16-06-1999
			GR 3030101 T3 30-07-1999
			JP 2694156 B2 24-12-1997
			JP 4504861 T 27-08-1992