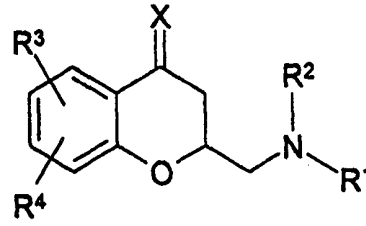


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 311/22, 311/58, 405/12	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/35901 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juni 2000 (22.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09333 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Dezember 1999 (01.12.99) (30) Prioritätsdaten: 198 58 341.9 17. Dezember 1998 (17.12.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOKEL, Heinz-Hermann [DE/DE]; Gundolfstrasse 2, D-64287 Darmstadt (DE). MACKERT, Peter [DE/DE]; Bahnstrasse 4, D-63329 Egelsbach (DE). MÜRMANN, Christoph [DE/DE]; Ueberauer Strasse 4, D-64354 Reinheim (DE). SCHWEICKERT, Norbert [DE/DE]; Alsbacherstrasse 17, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: CHROMAN DERIVATIVES (54) Bezeichnung: CHROMANDERIVATE (57) Abstract Disclosed are chroman derivatives of formula (I) wherein R¹ stands for acyl with 1-6 C-atoms, -CO-R⁵ or an amino protective group; R² stands for H or alkyl with 1-6 C-atoms; R³, R⁴ independently from one another stand for H, alkyl with 1-6 C-atoms, CN, Hal or COOR²; R⁵ stands for phenyl which is unsubstituted or has been substituted once or twice by alkyl with 1-6 C-atoms, OR² or Hal; X stands for H, H or O; Hal stands for F, Cl, Br or I. Said derivatives and their salts can be used as intermediate products in the synthesis of medicaments.  (I) (57) Zusammenfassung Chromanderivate der Formule (I), worin R¹ Acyl mit 1-6 C-Atomen, -CO-R⁵ oder eine Aminoschutzgruppe, R² H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen, R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, CN, Hal oder COOR², R⁵ unsubstituiertes oder ein- oder zweimal durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen, OR² oder Hal substituiertes Phenyl, X H, H oder O, Hal F, Cl, Br oder I bedeuten, sowie deren Salze, eignen sich als Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

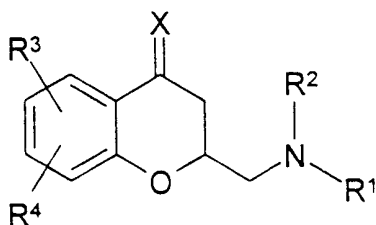
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Chromanderivate

Die Erfindung betrifft Chromanderivate der Formel I

5



I

worin

10

R^1 Acyl mit 1-6 C-Atomen, $-CO-R^5$ oder eine Aminoschutzgruppe,

R^2 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, CN, Hal oder $COOR^2$,

15

R^5 unsubstituiertes oder ein- oder zweimal durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen, OR^2 oder Hal substituiertes Phenyl,

X H, H oder O,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

20

sowie deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Enantiomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

25

Ähnliche Verbindungen sind aus EP 0 707 007 bekannt.

30

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen zu finden, die insbesondere als Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln verwendet werden können.

35

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln darstellen, insbesondere von solchen, die beispielsweise Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

Gegenstand der Erfindung sind die Chromanderivate der Formel I und ihre Salze.

5 Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X, die bei den Formeln I bis II angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl oder Ethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, ferner auch Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. Acyl hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Acyl bedeutet insbesondere Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

15 R^2 bedeutet vorzugsweise H, ferner auch Methyl, Ethyl oder Propyl.

R^3 und R^4 bedeuten vorzugsweise H.

R^5 bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

20 Der Rest R^1 bedeutet Acyl, $-\text{CO}-R^5$ oder aber eine an sich bekannte Aminoschutzgruppe, besonders bevorzugt ist Acetyl.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da

25 die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen.

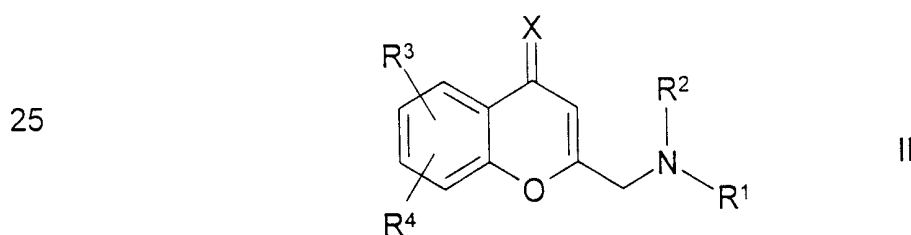
30 Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren und den vorliegenden Verbindungen in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen

35

oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluylyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxy-carbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC (tert.-Butoxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxy-carbonyl wie CBZ (Carbobenzoxycarbonyl, auch "Z" genannt), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC (9-Fluorenylmethoxycarbonyl); Arylsulfonyl wie Mtr (4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ oder FMOC.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

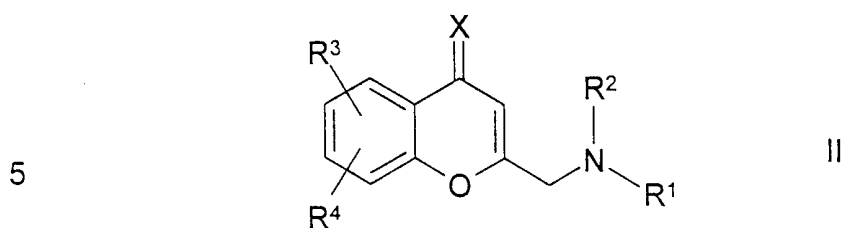
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, worin X O bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin R¹, R², R³, R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X O bedeutet, mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators hydriert.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, worin X H,H bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X O bedeutet,

10 mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators hydriert, und anschließend wie üblich reduziert.

Insbesondere wurde gefunden, daß (2-Acetylaminomethyl)-chromen-4-on mit verschiedenen enantiomerenreinen Rhodium-Diphosphan-Komplexen zu enantiomerenangereichertem (2-Acetylaminomethyl)-chroman-4-on hydriert werden kann.

15

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem enantiomerenangereicherten Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt.

20

Besonders bevorzugt handelt es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex, enthaltend ein Metall ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium.

25

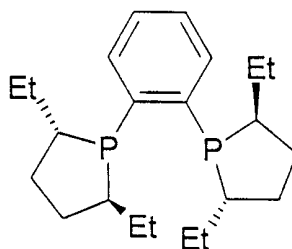
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphanliganden komplexiert ist.

30

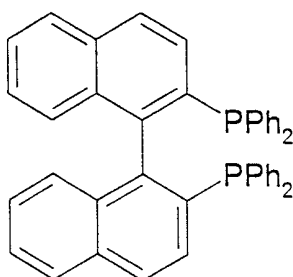
Die nachstehenden Liganden sind beispielhaft zu nennen:

35

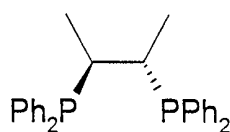
(S)-EtDuphos:



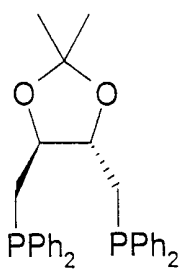
BINAP:



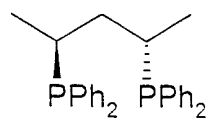
(S,S)-Chiraphos:



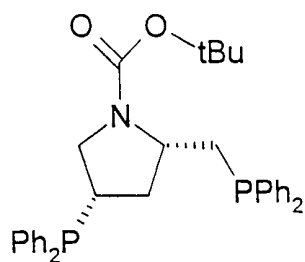
(S,S)-DIOP:



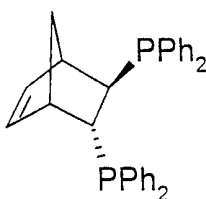
(S,S)-Skewphos (BDPP):



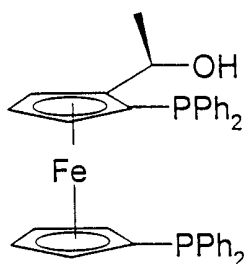
(S,S)-BPPM:



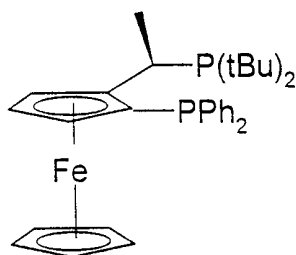
(R,R)-Norphos:



(S,R)-BPPFOH:



(S,R)-PFctBu:



Je nach Wahl des (R)- oder (S)-Enantiomeren des Liganden im Katalysator wird das (R)- oder (S)-Enantiomere im Überschuß erhalten.

Als Precursor für die chiralen Liganden dienen Verbindungen wie z.B. Rh(COD)₂OTf (Rhodium-cyclooctadien-triflat), [Rh(COD)Cl]₂, Rh(COD)₂BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, Ir(COD)₂BF₄ oder [Ru(COD)Cl]₂.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel II, in der X O bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, in der X O bedeutet, erfolgt erfindungsgemäß mit Wasserstoffgas mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol oder Ethanol.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich weiterhin z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Nitrover-

bindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

- 5 Die Reaktionszeit der enantioselektiven Hydrierung liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.
- 10 Üblicherweise liegt das Verhältnis Katalysator/Substrat zwischen 1:2000 und 1:50, besonders bevorzugt bei 1:1000 bis 1:100. Die Reaktionszeit liegt dann z.B. zwischen 3 und 20 Stunden. Die Hydrierung wird unter 1-200 bar Wasserstoff durchgeführt, vorzugsweise bei 3-100 bar.
- 15 Die Umwandlung einer Verbindung der Formel II, in X O bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, in der X H,H bedeutet, erfolgt erfindungsgemäß mit Wasserstoffgas mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol, wie
- 20 oben beschrieben, gefolgt von einer Umwandlung der 4-Oxogruppe in eine Methylengruppe nach bekannten Bedingungen. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise mit Wasserstoffgas unter Übergangsmetallkatalyse (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol).
- 25 Die Umwandlung von Verbindungen der Formel I, in der R³, R⁴ COOAlkyl bedeutet, in Verbindungen der Formel I, in der R³, R⁴ COOH bedeutet, erfolgt z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°.
- 30 Die Abspaltung eines Restes R¹ aus einer Verbindung der Formel I erfolgt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA (Trifluoressigsäure) oder Perchlorsäure, aber auch mit
- 35 anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefel-

säure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30°.

Die Gruppe BOC wird bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n Salzsäure in Dioxan bei 15-30° abgespalten.

Die Abspaltung der Acetylgruppe erfolgt nach üblichen Methoden (P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z.B. CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel

wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

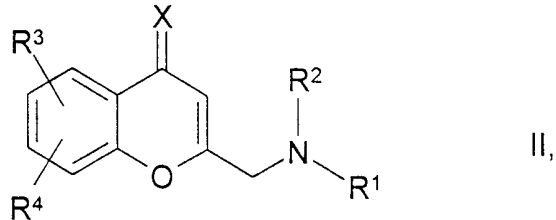
Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln. Entsprechende Arzneimittel sind beispielsweise in EP 0 707 007 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend insbesondere die Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 bei der Synthese von

(R)-2-[5-(4-Fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und
dessen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X O bedeutet,

mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators hydriert,

b) daß man aus dem so erhaltenen enantiomerenangereicherten

Gemisch der (R)- und (S)-Verbindungen der Formel I, worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X O bedeutet,

die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel I, worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X O bedeutet,

durch Kristallisation gewinnt,

daß man

c) die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel I, worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X O bedeutet,

anschließend wie üblich reduziert,

daß man

d) aus der so erhaltenen (R)-Verbindung der Formel I, worin

R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X H,H bedeutet,

den Rest R^1 abspaltet,

daß man

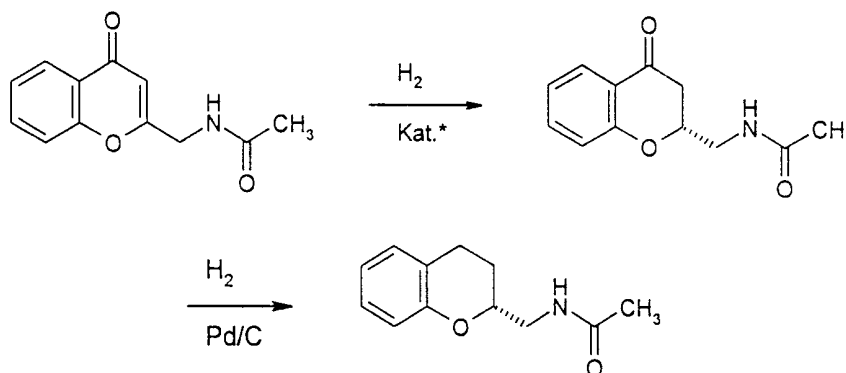
e) das so erhaltene (R)-(Chroman-2-ylmethyl)-amin in sein Säureadditionssalz umwandelt und dieses in bekannter Weise zu (R)-2-[5-(4-Fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman umsetzt und gegebenenfalls in sein Säureadditionssalz umwandelt,
5 wobei die Gewinnung des (R)-Enantiomeren durch Kristallisation aus dem enantiomerenangereicherten (R,S)-Gemisch auch nach Stufe c) oder nach Stufe d) durchgeführt werden kann.

10 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

15 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über
20 Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. R_f-Werte an Kieselgel.

Beispiele

25 Experimentelle Daten (Komplexherstellung, Hydrierung, Analytik):



Alle Umsetzungen wurden unter inerten Bedingungen (d.h. wasserfreie und sauerstofffreie Reaktionsbedingungen) durchgeführt.

1. Herstellung der Katalysator-Substrat-Lösung:

1.1. Beispiel:

11,2 mg $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$ (Rhodium-cyclooctadien-triflat) wurden in 5 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde eine gekühlte Lösung von 1.1eq Bisphosphan (z. B. 12,6 mg (R, R)-Skewphos) in 5 ml Methanol zugesetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur versetzte man die Komplexlösung mit der Substratlösung bestehend aus 110 mg (2-Acetylaminomethyl)-chromen-4-on in 10 ml Methanol.

1.2. Beispiel:

51,4 mg $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ wurden in 4ml des Lösungsmittelgemisches Toluol/Methanol 5:1 gelöst und mit einer Lösung bestehend aus 5 ml Toluol, 1ml Methanol und 1.1 eq Bisphosphan (z. B. 130,6 mg (R)-BINAP) versetzt. 1ml dieser Katalysatorkomplex-Lösung wurde zu 510,8 mg (2-Acetylaminomethyl)-chromen-4-on, gelöst in 15 ml Toluol und 3 ml Methanol, gegeben.

2. Enantioselektive Hydrierung

Die zu hydrierende Katalysator-Substrat-Lösung wurde im Schutzgas-gegenstrom in einen Autoklaven gefüllt. Die Schutzgasatmosphäre wurden durch mehrmaliges Spülen mit Wasserstoff (1 - 5 bar H_2 -Atmosphäre) ersetzt. Die Ansätze analog 1.1. reagierten schon bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff. Die Katalysatoren analog 1.2. erbrachten bei 50°C und 80 bar Wasserstoff die besten Ergebnisse. In der Regel wurde die Hydrierung nach 15 Stunden abgebrochen.

3. Probennahme und Analytik

- Im Schutzgasgegenstrom wurde eine Probe entnommen. Der Komplex wurde vor der Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse durch Säulen-
- 5 chromatographie an Kieselgel abgetrennt (Eluent: Essigsäureethylester). Der Enantiomerenüberschuß des Hydrierprodukts wurde an chiraler HPLC-Phase bestimmt:
- Säule: Daicel Chiralcel OJ (I.D. x Länge /mm : 4,6 x 250)
- 10 Eluent: n-Hexan:i-Propanol = 9:1
Flow: 0,8 ml/min (18 bar, 28 °C)
Detection: UV 250 nm
Retention: $R_t(R) = 27$ min; $R_t(S) = 29$ min
- 15 Das Einengen der rohen Hydrierlösung führte zur Ausfällung des Produkts. Man stellte eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses durch die fraktionierende Kristallisation fest.
- 20 4. Weitere Reduktion
- Nachdem der vollständige Umsatz festgestellt wurde, erfolgte die Reduktion der Keto-Gruppe mittels Palladium-Kohle als Eintopf-Verfahren. Man versetzte die rohe, aus der homogenen Hydrierung resultierende
- 25 Keton-Lösung mit 10-gew.-% wasserfeuchte Palladium-Kohle (z B.. auf 1 g (2-Acetylaminomethyl)-chromen-4-on 100 mg wasserfeuchte Pd/C) und 1ml Eisessig. Bei 7 bar Wasserstoffdruck und 50 °C hydrierte man 14h.
- 30 5. Aufarbeitung und Analytik
- Die Palladium-Kohle wurde durch Filtration entfernt. Der Enantiomerenüberschuß des Hydrierprodukts wurde an chiraler HPLC-Phase bestimmt:
- 35 Säule: Daicel Chiralcel OJ (I.D. x Länge /mm : 4,6 x 250)

Eluent: n-Hexan:i-Propanol = 9:1

Flow: 0,8 ml/min (18 bar, 28 °C)

Detection: UV 250 nm

Retention: $R_t(R) = 25$ min; $R_t(S) = 27$ min

5

Während der Reduktion mit Palladium-Kohle blieb der Enantiomerenüberschuß unverändert.

Das Einengen der rohen Hydrierlösung führte zur Ausfällung des Produkts.

10

Man stellte eine Vergrößerung des Enantiomerenüberschusses durch die fraktionierende Kristallisation fest.

15

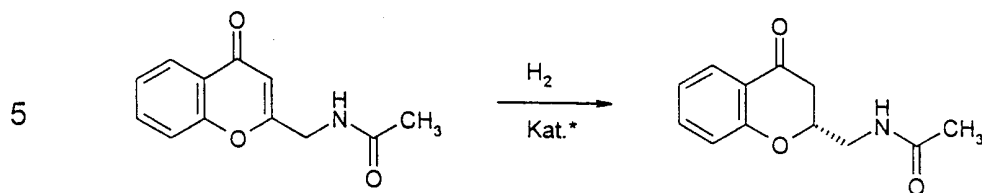
20

25

30

35

Enantioselektivitäten der homogenen Hydrierung:



		Elab- Nr.	Komplex: Metall-Anion- Lig (Zusatz)	Lsm	Druck	% ee
10	1.	18	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	CH ₂ Cl ₂	1	55 S
	2.	13	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	THF	1	44 S
	3.	14	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	1	64 S
	4.	15	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	EE	1	33 S
	5.	6	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	<i>i</i> PrOH	1	20 S
	6.	23a	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	1	34 S
	7.	23b	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	1	36 S
15	8.	23c	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	5	45 S
	9.	23d	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDuphos	MeOH	5	31 S
	10.	12	Ru-Cl ₂ -(<i>R</i>)-BINAP (AgOOCF ₃)	<i>i</i> PrOH	5	50 S
20	11.	19	Rh-ClO ₄ -(<i>S,S</i>)-Chiraphos	<i>i</i> PrOH	1	-
	12.	20	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	THF	1	rac.
	13.	20	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	THF	3	8 R
	14.	21	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-Skewphos	THF	1	-
	15.	22b	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-BPPM	MeOH	1	7 S
	16.	24a	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
	17.	24b	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	1	54 R
	18.	24c	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	5	63 R
	19.	25a	Rh-OTf-(<i>R</i>)-BINAP	MeOH	1	1 R
	20.	25b	Rh-OTf-(<i>R</i>)-BINAP	MeOH	5	rac.
25	21.	26a	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	1	42 R
	22.	26b	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	5	60 R
	23.	26c	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	<i>i</i> PrOH	5	12 R
	24.	26d	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	THF	5	3 R
	25.	27a	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	8	64 R
	26.	27b	Rh-Cl-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	8	40 R
	27.	27c	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	30	65 R
	28.	27d	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	60	64 R
30	29.	28a	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDUPhos	MeOH	10	16 S
	30.	28b	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-EtDUPhos	MeOH	30	28 S
	31.	29a	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	10	55 R
	32.	29b	Rh-OTf-(<i>R,S</i>)-BPPFOH	MeOH	30	56 R
	33.	37	Rh-ClO ₄ -(<i>S,S</i>)-Chiraphos	MeOH	10	30 R
	34.	38	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	MeOH	10	rac.
35	35.	39	Rh-OTf-(<i>R,R</i>)-Skewphos	MeOH	10	46 S
	36.	40	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-BPPM	MeOH	10	9 S
	37.	41	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP	MeOH	10	8 R
	38.	42	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP	CH ₂ Cl ₂	10	7 S

5	0.	43	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I)	MeOH	10	-
	1.	44	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I)	MeOH	30	-
	2.	45	Ir-Cl-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I +CH ₃ COOH)	MeOH	10	-
	3.	46	Ir-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP	MeOH	10	11R
	4.	47	Ir-OTf-(<i>S,S</i>)-DIOP (+ I)	MeOH	10	39 R
	5.	49	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	10, RT	57 R
	6.	50	Rh-OTf-(<i>S,S</i>)-Norphos	MeOH	10, 50°C	60 R
	7.	52	Rh-BF ₄ -(<i>R,S</i>)-PFctB	MeOH	10, 50°C	33 S
	8.	54	Rh-Cl-(<i>R</i>)-BINAP	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	91S
	9.	59	Rh-Cl-(<i>S,S</i>)-Norphos	Tol:MeOH 5:1	80, 50°C	19 R
10	10.	62	roh 59//Pd/C	Tol:MeOH 5:1	7, 50°C	18 R

15

20

25

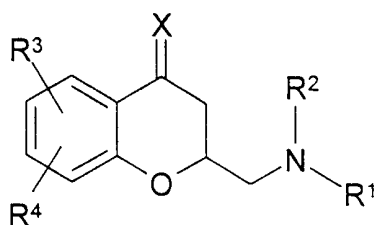
30

35

Patentansprüche

1. Chromanderivate der Formel I

5



10

worin

R^1 Acyl mit 1-6 C-Atomen, $-CO-R^5$ oder eine Aminoschutzgruppe,

R^2 H oder Alkyl mit 1-6 C-Atomen

15

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1-6 C-Atomen, CN, Hal oder $COOR^2$,

R^5 unsubstituiertes oder ein- oder zweimal durch Alkyl mit 1-6 C-Atomen, OR^2 oder Hal substituiertes Phenyl,

X H,H oder O,

20

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

sowie deren Salze.

2. Enantiomere der Verbindungen der Formel I.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

25

a) N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid;

b) N-(Chroman-2-ylmethyl)-acetamid;

c) (S)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid;

d) (R)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid;

30

e) (S)-N-(Chroman-2-ylmethyl)-acetamid;

f) (R)-N-(Chroman-2-ylmethyl)-acetamid.

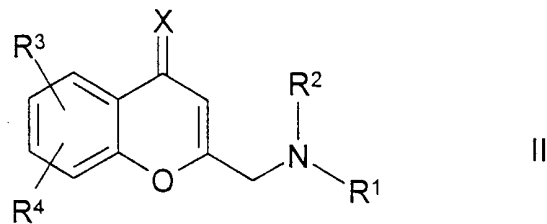
sowie deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach

Anspruch 1 sowie von deren Salzen, worin X O bedeutet,

35

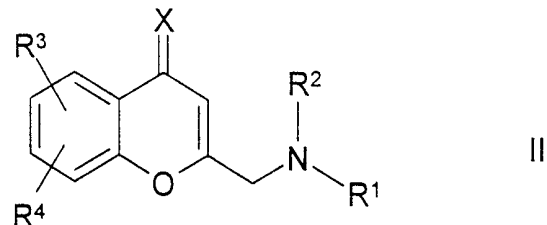
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X O bedeutet,

mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators hydriert.

5. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie von deren Salzen, worin X H,H bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



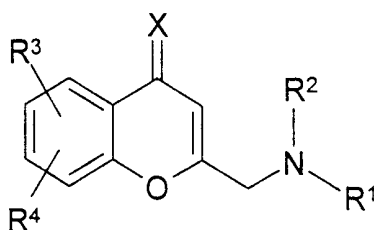
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X O bedeutet,

mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators hydriert, und anschließend wie üblich reduziert.

6. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach den Ansprüchen 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem enantiomerenangereicherten Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt.
7. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach den Ansprüchen 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex, enthaltend ein Metall ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium, handelt.
8. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der Formel I nach den Ansprüchen 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt,

worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphanliganden komplexiert ist.

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln.
10. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 bei der Synthese von
- (R)-2-[5-(4-Fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und dessen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) eine Verbindung der Formel II



worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R², R³ und R⁴ H bedeuten und X O bedeutet,

mit Hilfe eines enantiomerenangereicherten Katalysators hydriert,

b) daß man aus dem so erhaltenen enantiomerenangereicherten Gemisch der (R)- und (S)-Verbindungen der Formel I, worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R², R³ und R⁴ H bedeuten und X O bedeutet,

die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel I, worin

R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R², R³ und R⁴ H bedeuten und X O bedeutet,

durch Kristallisation gewinnt,

daß man

c) die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel I, worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X O bedeutet, anschließend wie üblich reduziert,

5 daß man

d) aus der so erhaltenen (R)-Verbindung der Formel I, worin R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten und X H,H bedeutet,

10 den Rest R^1 abspaltet,

daß man

e) das so erhaltene (R)-(Chroman-2-ylmethyl)-amin in sein Säureadditionssalz umwandelt und dieses in bekannter Weise zu (R)-2-[5-(4-Fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman umsetzt und gegebenenfalls in sein Säureadditionssalz umwandelt,

15

wobei die Gewinnung des (R)-Enantiomeren durch Kristallisation aus dem enantiomerenangereicherten (R,S)-Gemisch auch nach Stufe c) oder nach Stufe d) durchgeführt werden kann.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/09333

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D311/22 C07D311/58 C07D405/12

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 540 914 A (BAYER) 12 May 1993 (1993-05-12) page 16 -page 25 ----	1,2,9
A	EP 0 707 007 A (MERCK) 17 April 1996 (1996-04-17) cited in the application page 9, line 25 - line 26; claims; examples 1,5 -----	1,2,9,11



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

14 April 2000

Date of mailing of the international search report

27/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09333

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 540914	A	12-05-1993	DE 4135474 A	29-04-1993
			AT 180777 T	15-06-1999
			AU 2626492 A	29-04-1993
			CA 2081300 A	29-04-1993
			DE 59209704 D	08-07-1999
			ES 2132105 T	16-08-1999
			FI 924847 A	29-04-1993
			HU 62875 A	28-06-1993
			JP 5194473 A	03-08-1993
			MX 9205681 A	01-04-1993
			NO 923975 A	29-04-1993
			US 5468882 A	21-11-1995
			US 5962513 A	05-10-1999
			US 5318988 A	07-06-1994
			ZA 9208291 A	06-05-1993
EP 707007	A	17-04-1996	AU 703637 B	25-03-1999
			AU 3421895 A	26-04-1996
			BR 9504379 A	27-05-1997
			CA 2160447 A	15-04-1996
			CN 1130180 A	04-09-1996
			CZ 9502661 A	17-04-1996
			FI 954874 A	15-04-1996
			HU 75644 A	28-05-1997
			JP 8225501 A	03-09-1996
			NO 954080 A	15-04-1996
			PL 310932 A	15-04-1996
			SK 126695 A	05-06-1996
			TR 960308 A	21-06-1996
			US 5767132 A	16-06-1998
			ZA 9508673 A	22-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09333

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D311/22 C07D311/58 C07D405/12

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 540 914 A (BAYER) 12. Mai 1993 (1993-05-12) Seite 16 -Seite 25 ---	1,2,9
A	EP 0 707 007 A (MERCK) 17. April 1996 (1996-04-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 9, Zeile 25 - Zeile 26; Ansprüche; Beispiele 1,5 -----	1,2,9,11



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

14. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/2000

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

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09333

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 540914	A	12-05-1993	DE	4135474 A	29-04-1993
			AT	180777 T	15-06-1999
			AU	2626492 A	29-04-1993
			CA	2081300 A	29-04-1993
			DE	59209704 D	08-07-1999
			ES	2132105 T	16-08-1999
			FI	924847 A	29-04-1993
			HU	62875 A	28-06-1993
			JP	5194473 A	03-08-1993
			MX	9205681 A	01-04-1993
			NO	923975 A	29-04-1993
			US	5468882 A	21-11-1995
			US	5962513 A	05-10-1999
			US	5318988 A	07-06-1994
			ZA	9208291 A	06-05-1993
EP 707007	A	17-04-1996	AU	703637 B	25-03-1999
			AU	3421895 A	26-04-1996
			BR	9504379 A	27-05-1997
			CA	2160447 A	15-04-1996
			CN	1130180 A	04-09-1996
			CZ	9502661 A	17-04-1996
			FI	954874 A	15-04-1996
			HU	75644 A	28-05-1997
			JP	8225501 A	03-09-1996
			NO	954080 A	15-04-1996
			PL	310932 A	15-04-1996
			SK	126695 A	05-06-1996
			TR	960308 A	21-06-1996
			US	5767132 A	16-06-1998
			ZA	9508673 A	22-05-1996