

(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
11. März 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/020390 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 213/02**,
213/10, C07B 49/00, C07C 217/74

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008746

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. August 2003 (07.08.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 36 510.5 9. August 2002 (09.08.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FINKAM, Michael**
[DE/DE]; Salierallee 18, 52066 Aachen (DE). **AKTER-
IES, Bernhard** [DE/DE]; Franz-Wallraff-Strasse 169,
52078 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, 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, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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.



WO 2004/020390 A1

(54) **Title:** METHOD FOR THE PRODUCTION OF 2-[(DIMETHYLAMINO)METHYL]-1-(3-METHOXYPHENYL)CYCLO-
HEXANOL

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-[(DIMETHYLAMINO)METHYL]-1-(3-METHOXYPHE-
NYL)CYCLOHEXANOL

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for the production of 2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohex-
anol with high stereoselectivity and in high yield.

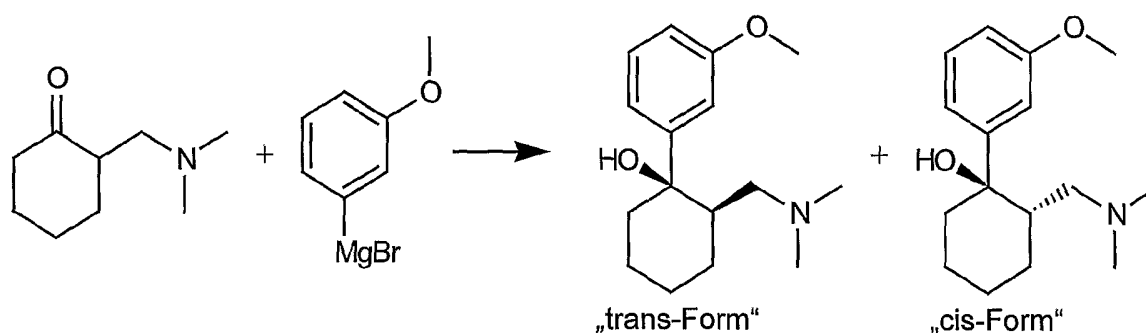
(57) **Zusammenfassung:** Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-metho-
xyphenyl)cyclohexanol mit hoher Stereoselektivität in hohen Ausbeuten.

Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol

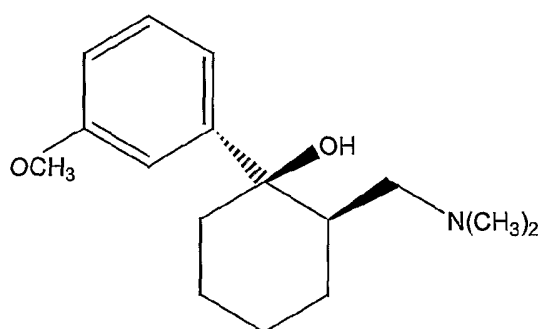
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol mit einer hohen Stereoselektivität der trans Form aus den Enantiomeren (1R, 2R)- und (1S, 2S)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol.

Tramadol, das aus historischen Gründen als „trans-Isomer“ bezeichnet wird und die trans-Form aus den Enantiomeren (1R,2R)- (1S,2S)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol umfaßt, ist analgetisch wirksam und wird daher als Analgetikum eingesetzt.

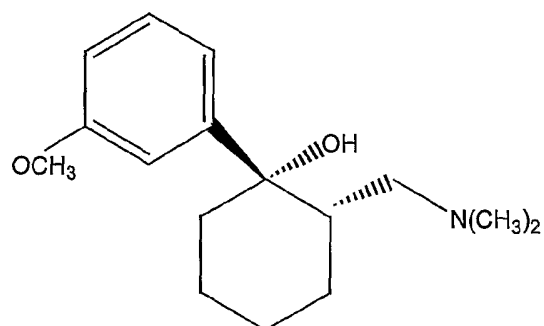
2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol kann bekanntermaßen durch Grignard-Reaktion von 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon und der Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol hergestellt werden. Dabei werden sowohl die cis- als auch die trans-Form gebildet.



Die trans-Form, im folgenden als trans-Isomeres bezeichnet, beinhaltet das R, R und S, S Enantiomere mit den folgenden beiden Formeln:

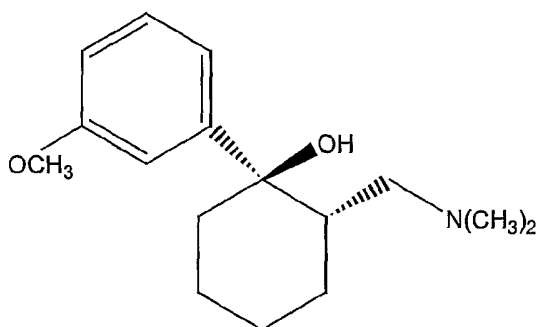


R, R Enantiomer

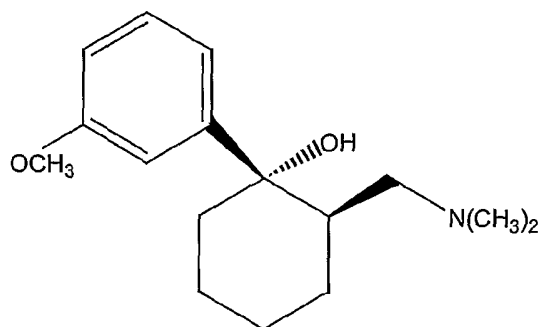


S, S Enantiomer

Die cis-Form, im folgenden als cis-Isomeres bezeichnet, beinhaltet das S, R und R, S Isomere mit den beiden folgenden Formeln:



1R, 2S Enantiomer



1S, 2R Enantiomer

Bei der Herstellung von Tramadol mit Hilfe einer Grignard-Reaktion wird eine möglichst hohe Ausbeute des trans-Isomeren, der Tramadol Grignard Base angestrebt. Bekannt ist dabei bereits der Einfluß von Lösungsmitteln und Salzadditiven auf die Diastereoselektivität bei der Grignard-Reaktion.

Gemäß der Lehre von WO99/61405 wird bei der Herstellung von 2-[[Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol eine Verschiebung des trans : cis-Isomeren-Verhältnisses von ca. 80:20 auf ca. 90:10 durch Einsatz von Aminen oder Ethern beschrieben. Die erzielte Ausbeute ist aber teilweise nur vergleichbar zu einer Reaktion ohne Zusätze, teilweise sogar deutlich schlechter.

Savelyev et.al. (International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances, Novosibirsk, 30.11.-6.12.1998, Poster) beschreiben ebenfalls eine Erhöhung der Diastereoselektivität bei der Herstellung von

2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol durch Zusatz von Dioxanen, wobei sich aber die Ausbeute an cis- und trans-Isomer von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol insgesamt verschlechtert.

Es stellte sich daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol mit hoher Stereoselektivität für das trans Isomer und in hohen Ausbeuten zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol durch eine Grignard-Reaktion von 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon mit der Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol, Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und ggf. Reinigung des entsprechenden Cyclohexanols, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon und die Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines anorganischen Lithiumsalzes und eines α, ω -Di-(C₁₋₃)-alkoxy-(C₁-C₃)alkans umgesetzt.

Vorzugsweise wird die Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol in einem geeigneten Lösungsmittel vorgelegt, die Lösung mit einem anorganischen Lithiumsalz und einer entsprechenden Dialkoxy-Verbindung versetzt, ggf. nachgerührt und anschließend mit 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon zur Umsetzung gebracht.

Die Lösung der Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol wird vorzugsweise durch Umsetzung von 3-Bromanisol mit Magnesium in einem geeigneten Lösungsmittel besonders bevorzugt direkt vor der Umsetzung mit der Mannich Base hergestellt.

Das anorganische Lithiumsalz wird vorzugsweise in Mengen von 0.5-1 Äquivalent, bezogen auf 3-Bromanisol, eingesetzt. Vorzugsweise wird als anorganisches Lithiumsalz ein Lithiumhalogenid, besonders bevorzugt Lithiumchlorid verwendet.

Das Dialkoxyalkan wird vorzugsweise in Mengen von 20-120 Vol.-%, bezogen auf das vorstehend aufgeführte Lösungsmittel, zugesetzt. Vorzugsweise wird als Dialkoxyalkan 1,2-Dimethoxyethan verwendet.

Die Umsetzung von Magnesium und 3-Bromanisol zur Grignard-Verbindung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur von 50-100°C.

Als Lösungsmittel für die Grignard-Verbindung wird vorzugsweise ein organisches Lösungsmittel, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran verwendet.

Die Zugabe des anorganischen Lithiumsalzes, des Dialkoxyalkans und von 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon zur Lösung der Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol und die Umsetzung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur von 0-60°C, besonders bevorzugt bei einer Temperatur von 15-35°C.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise in gekühlte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und nach der Phasentrennung die organische Phase vom Lösungsmittel befreit.

Überraschenderweise gelingt es durch die erfindungsgemäße Verfahrensweise sowohl die Ausbeute an der Grignard-Base als auch die Stereoselektivität zu Gunsten des gewünschten trans-Isomeren zu verbessern, d. h. bei einer hohen Ausbeute an der Grignard Base das trans : cis Isomeren Verhältnis deutlich zu steigern.

Das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Gemisch der diastereomeren Grignard Basen kann in bekannter Weise zur Reinigung und insbesondere Trennung des trans Isomeren von dem cis Isomeren durch Umsetzung mit Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und das Tramadol Hydrochlorid vorzugsweise aus Dioxan/ Wasser umkristallisiert werden.

Selbstverständlich kann aus der erfindungsgemäß erhaltenen Grignard Base aus dem trans und cis Isomer das gewünschte trans Isomer nach jeder üblichen Trennungsmethode gewonnen werden.

Das erfindungsgemäß gewonnene Tramadol HCl kann als analgetischer Wirkstoff eingesetzt werden.

Beispiele

Beispiel 1

A) Grignard-Reaktion

Die Reaktion wurde in einem 90 l-Kessel durchgeführt.

1,46 kg (60 mol) Magnesium-Späne wurden vorgelegt und bei 120°C ausgeheizt.

Nach Zugabe von 18 l Tetrahydrofuran wurde auf eine Innentemperatur von 55°C aufgeheizt und zum Starten der Reaktion 0,5 kg 3-Bromanisol zugetropft. Nach dem Anspringen der Grignard-Reaktion wurden weitere 10,73 kg (insgesamt: 11,23 kg; 60 mol) 3-Bromanisol zugetropft und nachgerührt.

Dann wurde das Reaktionsprodukt auf 25°C abgekühlt, mit 1,91 kg (45 mol; 0,75eq bezogen auf 3-Bromanisol) Lithiumchlorid und 18 l Dimethoxyethan versetzt und 30 min nachgerührt.

Anschließend wurden 10,25 kg (66 mol) 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon über 2h zugetropft, wobei die Innentemperatur unter 30°C gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde nachgerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde langsam in gekühlte Ammoniumchlorid-Lösung aus 7,80 kg Ammoniumchlorid in 28,5 l Wasser gegeben und 0,5 h nachgerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mehrmals mit Tetrahydrofuran extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat filtriert.

Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man ein rot-braun gefärbtes Rohprodukt aus dem cis- und trans-Isomeren von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol erhielt.

Ausbeute: 10,8 kg (68 % d. Th., HPLC)

Trans/Cis-Isomeren-Verhältnis: 92 % : 8 %

B) Hydrochlorid-Fällung

1 kg des nach A) erhaltenen Rohproduktes aus dem cis- und trans-Isomeren wurde in Ether gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff versetzt. Das trans-Isomere des gebildeten Hydrochlorids von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-

methoxyphenyl)cyclohexanol wurde durch Umkristallisation aus Dioxan/ Wasser vom cis-Isomeren praktisch vollständig getrennt.

Ausbeute: 76 % d. Th.

Vergleichsbeispiel 1

A) Grignard-Reaktion

Die Reaktion wurde in einem 90 l-Kessel durchgeführt.

1,46 kg (60 mol) Magnesium-Späne wurden vorgelegt und bei 120°C ausgeheizt.

Nach Zugabe von 18 l Tetrahydrofuran wurde auf eine Innentemperatur von 55°C aufgeheizt und zum Starten der Reaktion 0,5 kg 3-Bromanisol zugetropft. Nach dem Anspringen der Grignard-Reaktion wurden weitere 10,73 kg (insgesamt: 11,23 kg; 60 mol) 3-Bromanisol zugetropft und nachgerührt.

Dann wurde das Reaktionsprodukt auf 25°C abgekühlt, mit 1,91 kg (45 mol; 0,75eq bezogen auf 3-Bromanisol) Lithiumchlorid und 14,7 l Tetrahydrofuran versetzt und 30 min nachgerührt.

Anschließend wurden 10,25 kg (66 mol) 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon über 2h zugetropft, wobei die Innentemperatur unter 30°C gehalten wurde. Nach vollständiger Zugabe wurde nachgerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde langsam in gekühlte Ammoniumchlorid-Lösung aus 7,80 kg Ammoniumchlorid in 28,5 l Wasser gegeben und 0,5 h nachgerührt. Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mehrmals mit Tetrahydrofuran extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Magnesiumsulfat filtriert.

Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei man ein rot-braun gefärbtes Rohprodukt aus dem cis- und trans-Isomeren von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol erhielt.

Ausbeute: 10,8 kg (68 % d. Th., HPLC)

Trans/Cis-Isomeren-Verhältnis: 83 % : 17 %

B) Hydrochlorid-Fällung

1 kg des nach A) erhaltenen Rohproduktes aus dem cis- und trans-Isomeren wurde in Ether gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff versetzt. Das trans-Isomere des gebildeten Hydrochlorids von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol wurde durch Umkristallisation aus Dioxan/ Wasser vom cis-Isomeren getrennt.

Ausbeute: 60 % d. Th.

Beispiel 2 und Vergleichsbeispiele 2 und 3

Es wurden weitere Versuche entsprechend Beispiel 1 bzw. Vergleichsbeispiel 1 mit und ohne Lithiumchlorid bzw. Dimethoxyethan, durchgeführt, wobei die Mengen der Reaktionskomponenten bzw. Additiven in Tabelle 1 zusammen mit einer Übersicht für Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 angegeben sind.

.

Tabelle 1

	3-Br-Anisol bzw. Magnesium	2-[(Dimethyl- amino)methyl] cyclohexanon		THF		DME		LiCl	Ausbeute	Isomeren- Verhältnis	
		mol	ml	ml	ml	mol	%			trans	cis
Beispiel 1	60	66	18000	18000	45	68	92	8			
Vergleichsbeispiel 1	60	66	32700	0	45	68	83	17			
Beispiel 2	0.45	0.50	135	60	0.45	70	92	8			
Vergleichsbeispiel 2	0.45	0.50	135	60	0	53	84	16			
Vergleichsbeispiel 3	0.45	0.50	135	0	0.45	70	87	13			

THF = Tetrahydrofuran

DME = 1,2 Dimethoxy ethan

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol durch eine Grignard-Reaktion von 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon mit der Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol, Aufarbeitung und ggf. Reinigung des Reaktionsgemisches, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon und die Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines anorganischen Lithiumsalzes und eines α , ω -Dialkoxyalkans umsetzt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol in einem geeigneten Lösungsmittel vorlegt, die Lösung mit einem anorganischen Lithiumsalz und einem α , ω -Di-(C₁₋₃)-alkoxy-(C₁₋₃)-alkan versetzt, zu der Mischung 2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon hinzugibt und mit der Grignard-Verbindung reagieren läßt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung der Grignard-Verbindung von 3-Bromanisol durch Umsetzung von 3-Bromanisol und Magnesium in einem geeigneten Lösungsmittel vorzugsweise direkt vor der Grignard-Reaktion hergestellt wurde.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lithiumsalz in Mengen von 0.5-1 Äquivalent, bezogen auf 3-Bromanisol, eingesetzt wird.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß als Lithiumsalz Lithiumchlorid verwendet wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß das Dialkoxy- α , ω -alkan in Mengen von 20-120 Vol.-%, bezogen auf das Lösungsmittel, zugesetzt wird.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß als Dialkoxyalkan 1,2-Dimethoxyethan verwendet wird.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Tetrahydrofuran verwendet wird.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß die Grignard-Reaktion bei einer Temperatur von 0-60°C, vorzugsweise von 15-35°C, erfolgt.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung der Grignard-Verbindung bei einer Temperatur von 50-100°C, erfolgt.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß zur Aufarbeitung das Reaktionsgemisch in gekühlte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und nach der Phasentrennung die organische Phase vom Lösungsmittel befreit wird.
12. Verfahren zur Herstellung von Tramadol HCl gemäß einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, daß das aufgearbeitete Reaktionsgemisch zur Abtrennung des trans Isomers (Tramadol) mit Salzsäure behandelt und das Hydrochlorid aus Dioxan/ Wasser umkristallisiert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/08746

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C213/02 C07C213/10 C07B49/00 C07C217/74

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07B

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)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 61405 A (HALVACHS ROBERT E ;JARVI ESA T (US); GRAYSON NEILE A (US); MALLINC) 2 December 1999 (1999-12-02) cited in the application claims 1-16; examples 1-8 -----	1-12
A	WO 99 03820 A (NIKOLOPOULOS ANGELO ;SCHICKANEDER HELMUT (IE); RUSSINSKY LTD (IE)) 28 January 1999 (1999-01-28) page 2, line 15 -page 8, line 27 -----	1-12

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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2003

Date of mailing of the international search report

29/12/2003

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

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/08746

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9961405	A	02-12-1999	CA 2330142 A1	02-12-1999
			EP 1077923 A1	28-02-2001
			JP 2002516302 T	04-06-2002
			WO 9961405 A1	02-12-1999
			US 6399829 B1	04-06-2002
WO 9903820	A	28-01-1999	AT 226931 T	15-11-2002
			AU 730530 B2	08-03-2001
			AU 8238398 A	10-02-1999
			CN 1264363 T	23-08-2000
			DE 69809055 D1	05-12-2002
			DE 69809055 T2	05-06-2003
			DK 996613 T3	03-03-2003
			EP 0996613 A1	03-05-2000
			GB 2342352 A , B	12-04-2000
			IE 980512 A1	20-10-1999
			WO 9903820 A1	28-01-1999
			JP 2001510180 T	31-07-2001
			US 6469213 B1	22-10-2002

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08746

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C213/02 C07C213/10 C07B49/00 C07C217/74

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07B

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)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 61405 A (HALVACHS ROBERT E ;JARVI ESA T (US); GRAYSON NEILE A (US); MALLINC) 2. Dezember 1999 (1999-12-02) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-16; Beispiele 1-8 ---	1-12
A	WO 99 03820 A (NIKOLOPOULOS ANGELO ;SCHICKANEDER HELMUT (IE); RUSSINSKY LTD (IE)) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Seite 2, Zeile 15 -Seite 8, Zeile 27 -----	1-12

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

16. Dezember 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

29/12/2003

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

Rufet, J

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/08746

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9961405	A	02-12-1999	CA 2330142 A1	02-12-1999
			EP 1077923 A1	28-02-2001
			JP 2002516302 T	04-06-2002
			WO 9961405 A1	02-12-1999
			US 6399829 B1	04-06-2002
			<hr/>	
WO 9903820	A	28-01-1999	AT 226931 T	15-11-2002
			AU 730530 B2	08-03-2001
			AU 8238398 A	10-02-1999
			CN 1264363 T	23-08-2000
			DE 69809055 D1	05-12-2002
			DE 69809055 T2	05-06-2003
			DK 996613 T3	03-03-2003
			EP 0996613 A1	03-05-2000
			GB 2342352 A , B	12-04-2000
			IE 980512 A1	20-10-1999
			WO 9903820 A1	28-01-1999
			JP 2001510180 T	31-07-2001
			US 6469213 B1	22-10-2002
			<hr/>	