(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
8. August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/060889 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 311/30, 493/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00233

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. Januar 2002 (12.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 04 350.3 1. Februar 2001 (01.02.2001) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BUCHHOLZ, Herwig** [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, 60599 Frankfurt (DE). **PERRUCHON, Sophie** [FR/DE]; Strohweg 34, 64297 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, 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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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 Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING FLAVONE DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FLAVON DERIVATEN

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing flavone derivatives, wherein a 2 hydroxyacetophenone compound is metallised with a lithium compound at low temperatures and subsequently reacted with a keto compound. The ratio of the molar equivalents of the lithium compound to the functional groups which are to be metallised of the 2 hydroxyacetophenone compound is 1 1.2. The resulting β diketone compound is subsequently cyclised by heat in an acidic medium.

(57) **Zusammenfassung:** Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Flavonderivaten vorgeschlagen, bei dem man eine 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung mit einer Lithiumverbindung bei tiefen Temperaturen metalliert und anschliessend mit einer Ketoverbindung umsetzt, und wobei das Verhältnis der molaren Äquivalente von Lithiumverbindung zu den zu metallierenden funktionellen Gruppen der 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung 1 bis 1,2 beträgt. Die resultierende β-Diketonverbindung wird anschliessend unter Erwärmen im sauren Milieu cyclisiert.

WO 02/060889 A1

Verfahren zur Herstellung von Flavon Derivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Flavon Derivaten, bei dem eine 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung mit einer Lithiumverbindung metalliert und anschließend mit einer Ketoverbindung umgesetzt wird.

Polyphenolverbindungen, beispielsweise Ring-A hydroxylierte Flavone sind Gegenstand intensiver Forschung und Entwicklungsarbeiten aufgrund ihrer vielfältigen Eigenschaften. Derartige Eigenschaften sind unter anderem die Fähigkeit, retrovirale umgekehrte Transkriptasen, einschließlich HIV-Transkriptase zu blockieren, ebenso wie die Eigenschaft Protein-Tyrosinkineasen und Serin/Threonin-Kineasen zu blockieren. Darüberhinaus weisen derartige Verbindungen Antikrebs- und chemopräventive Eigenschaften auf.

Einige Ring-A hydroxylierte Flavone blockieren ebenso die durch HIV hervorgerufene Syncytiumbildung. Weiterhin haben diese Flavone antioxidative Eigenschaften und finden sich als Zusatzstoffe in Nahrungsmitteln und Kosmetika.

Zur Herstellung von Flavonen und deren Derivaten sind einige Verfahren bekannt, die allesamt mehrere, teilweise aufwendige Syntheseschritte umfassen und beispielsweise in der Veröffentlichung von M. Cushman und D. Nagarathnam in: Tetrahedron Letters, 31, 6497-6500, 1990 beschrieben sind. Diese erweisen sich insbesondere als nachteilig bei der Synthese von Ring-A hydroxylierten Flavonen, weil die phenolischen Hydroxylgruppen der Zwischenverbindungen als Ester oder Ether geschützt werden

müssen, um unerwünschten Substitutionsmustern vorzubeugen. Diese Schutzgruppen müssen später wieder in einem weiteren Reaktionsschritt abgespalten werden. Weiterhin tritt oftmals eine teilweise Abspaltung der Schutzgruppen während der weiteren aufeinanderfolgenden Syntheseschritte auf, was zum einen die Gesamtausbeute verringert und die Isolierung des gewünschten Endproduktes aus einem Produktgemisch erschwert.

Um diese Nachteile bei der Synthese von Flavonen zu vermeiden, haben M.Cushman und D. Nagarathnam in der vorerwähnten Veröffentlichung sowie in "Journal of Organic Chemistry", 56, 4884-4887, 1991 vorgeschlagen, mit einem großen Überschuß an Lithiumbis(trimethylsilyl)amid unter homogenen Reaktionsbedingungen die phenolischen Hydroxylgruppen zu deprotonieren und das Lithiumenolat des entsprechenden Ketons herzustellen. Anschließend wird das Kohlenstoffatom des Lithiumenolates regioselektiv mit einem Aroylchlorid acyliert, um so direkt ein β-Diketon Zwischenprodukt zu erhalten, welches anschließend im sauren Medium cyclisiert wird. Nachteilig an diesem Verfahren ist der große Überschuß an der Lithiumbase, der auch bei mehreren Reinigungsschritten nur schwer entfernbar ist, sowie der hohe Preis der Lithiumbase.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von Flavonderivaten zu schaffen, welches die vorerwähnten Nachteile des Standes der Technik vermeidet und insbesondere einen einfachen und kostengünstigen Zugang zu Flavonderivaten ohne aufwendige Reinigungsschritte ermöglicht.

Diese Aufgabe wird bei dem erfindungsmäßen Verfahren dadurch gelöst, daß das Verhältnis der molaren Äquivalente von

Lithiumverbindung zu den zu metallierenden funktionellen Gruppen der 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung 1 bis 1,2 beträgt.

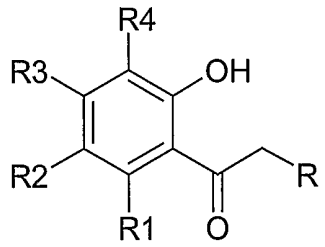
Überraschenderweise wurde gefunden, dass vorerwähntes Verhältnis eine vollständige Metallierung aller Hydroxylgruppen und der Carbonylgruppe der 2-Hydroxyacetophenon Verbindung erlaubt. Weniger als ein Verhältnis von 1 würde zu einer unvollständigen Metallierung führen und damit zu einer großen Anzahl an unerwünschten Nebenprodukten. Ein Verhältnis von mehr als 1,2 hingegen bedeutet den Einsatz einer größeren Menge der zumeist nicht preiswerten Lithiumverbindungen und das Mitschleppen von Lithiumverbindungen bei allen weiteren Folge- insbesondere Reinigungsschritten.

Bevorzugt ist die Lithiumverbindung ausgewählt aus anorganischen Lithiumverbindungen, da sie preiswert und einfach in großen Mengen verfügbar sind. Des weiteren bieten sie den Vorteil, dass sie in organischen Lösungsmitteln wenig bis gar nicht löslich sind, so dass sie nach einer unter heterogenen Bedingungen geführten Metallisierungsreaktion leicht aus der Reaktionsmischung filtriert werden können, wenn sie im Überschuß eingesetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens beträgt das Verhältnis von Lithiumverbindung zu den zu metallierenden funktionellen Gruppen der 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung genau 1 beträgt. Damit wird erreicht, dass keine evtl. noch gelösten Lithiumverbindungen als Verunreinigungen im Endprodukt auftreten, da diese meist auch nicht durch Reinigungsschritte, wie Umkristallisieren aus den Zwischen- und Endprodukten entfernt werden können.

Vorteilhafterweise wird die Metallierung in einem etherischen Lösungsmittel durchgeführt, da dies die Metallierungsreaktion durch seine Polarität durch Ausbildung von Li-solvaten unterstützt, wodurch die Basizität der Lithiumbase gesteigert wird.

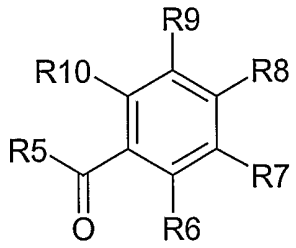
Das im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens eingesetzte 2-Hydroxyacetophenon weist bevorzugt folgende Struktur auf:



wobei R_1 bis R_4 Wasserstoff, eine funktionelle Gruppe, die aus Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Ether, Ester, Aryl, O-glycosyl, Alkyloxy, Alkenoxy, Aryloxy, Halogen, Nitro oder Amino ausgewählt ist, bedeuten und gleich oder verschieden sein können und/oder für R_n-R_{n+1} für n = 1, 2, 3, Teil eines Ringsystems sein können, und wobei R Wasserstoff oder eine Alkoxy Gruppe bedeutet.

Falls ein Isoflavonderivat hergestellt werden soll, kann R auch eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe, wie z.B. 4.Methoxyphenyl bedeuten.

Die Ketoverbindung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens weist folgende Struktur auf:



wobei R_6 bis R_{10} Wasserstoff, eine funktionelle Gruppe, die aus Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Ether, Ester, Aryl, O-glycosyl, Alkyloxy, Alkenoxy, Aryloxy, Halogen, Nitro oder Amino ausgewählt ist, bedeuten und gleich oder verschieden sein können und/oder wobei R_n-R_{n+1} für n = 6, 7, 8, 9 Teil eines Ringsystems sein können, und wobei R_5 eine Halogenid-, Alkoxyl- oder Ester-Gruppe bedeuten kann.

Somit erlaubt die große Variabilität der eingesetzten Ausgangsprodukte, dass nahezu alle bekannte Flavone, Flavonole und von ihnen abstammende Flavonoide mittels des erfindungsgemäßen Verfahren einfach und kostengünstig in einer Eintopfreaktion hergestellt werden können.

Vorzugsweise sind die Hydroxylgruppen der 2-Hydroxyacetophenon Verbindung ungeschützt. Damit werden aufwendige Reaktionen zum Aufbringen und Entfernen von Schutzgruppen vermieden, so dass die Reaktion besonders einfach verläuft.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden als Flavonderivate zunächst solche Verbindungen bezeichnet, denen das Grundgerüst des Flavons (2-Phenyl-4H-1-benzopyran-4-on) gemeinsam ist. Darunter fallen im vorliegenden Rahmen auch weiterhin Flavonole mit dem Grundgerüst von 2-Phenyl-3-Hydroxy-4H-1-benzopyran-4-on und Flavonoide, das heißt z.B. Glykoside von Flavonen bzw. Flavonolen, die in Pflanzen weit verbreitete Farbstoffe sind und bei denen ein Kohlenhydratrest, wie z.B. Glucose an die Hydroxylgruppe

in Position 3 des Flavonols gebunden ist. Flavone und Flavonderivate weisen sowohl am Ring A wie auch am Phenylring in 2-Position zumeist eine oder mehrere Hydroxylgruppen auf. Weiterhin fallen unter die erfindungsgemäß verwendete Definition auch Isoflavone (3-Phenyl-4H-1-benzopyran-4-on), Chromone und Aurone.

Beispiele für die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellten Flavonderivate umfassen neben den in den nachstehenden Ausführungsbeispielen erwähnten desweiteren als nicht vollständige und nicht beschränkende Aufzählung Apigenin, Acacetin, Chrysin, Flavon, 7, 4-Dihydroxyflavon, 7, 3′,4′-Trihydroxyflavon, 6-Hydroxy-4′-methoxyflavon, Luteolin, Diosmetin, Tricetin, Hypolaetin, Prosogerin, 3, 7-Dihydroxyflavon, Luteolin-3′, 4′,5′-trimethylether, 7, 3′, 4′, 5′-Tetrahydroxyflavon, Tricetin-3′,4′,5′-trimethylether,Resokaempferol, Kaempferol, Isokaemferid, Kaempferid, Ermanin, Fisetin, Herbacetin, 3,7,8,4′-Tetrahydroxyflavon, Quercetin, Dillenetin, Transilitin, Gossypetin, Myricetin, Annulatin, Hibiscetin.

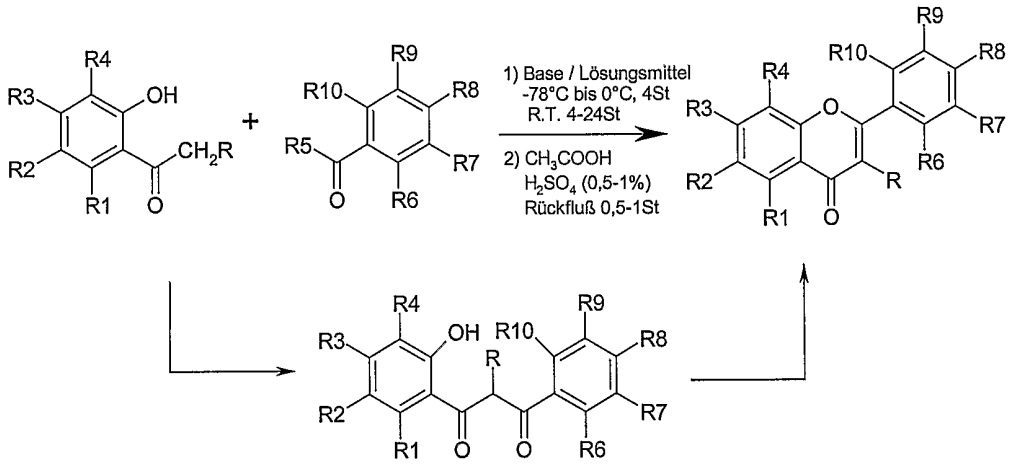
Flavone, insbesondere Flavonoide bzw. Flavonoidgemische werden beispielsweise in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie verwendet und gewinnen dort zunehmend an Bedeutung. Besonders monoglykosidierte Flavonoide wie z.B. Isoquercetin zeichnen sich dabei durch eine gute Aufnahmefähigkeit im menschlichen Körper aus.

Weitere Vorteile und Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung und den Ausführungsbeispielen.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in

Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Allgemein gesprochen handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Verfahren um eine Eintopfsynthese von Flavonderivaten gemäß nachstehender Reaktion:



wobei R im Falle der 2-Hydroxyacetophenonverbindung Wasserstoff oder eine Alkoxylgruppe sein kann. Wenn R Wasserstoff ist entsteht ein Flavon im engeren Sinn, im Falle einer Alkoxylgruppe entsteht ein Flavonol.

Im Falle der Ketoverbindungen bedeutet R_5 Chlorid, d.h. die Verbindung ist ein Säurechlorid, eine Alkoxylgruppe, d.h. die Verbindung ist ein Ester, oder eine Estergruppe, d.h. die Verbindung ist ein Säureanhydrid. Die Verwendung unterschiedlicher Gruppen erlaubt je nach eingesetztem Substrat auch die Variation und genaue Wahl der Reaktionszeit. Beispielsweise beträgt die Reaktionszeit bei Verwendung eines Säurechlorids oder eines Säureanhydrids zwischen 2-6 Stunden,

meistens zwischen 4-5 Stunden. Bei Verwendnung eines Esters oder unter Verwendnung silylierter Schutzgruppen beträgt die Reaktionszeit mehr als 8 Stunden, zumeist mehr als 10, oftmals jedoch auch etwa 16-20 Stunden.

Zunächst wird die 2-Hydroxyacetophenon Verbindung mit dem Keton und einer Lithiumverbindung in trockenem THF bei niedrigen Temperaturen kondensiert (-78°C bis –50 °C) und ergibt ein stabiles Diketon Zwischenprodukt. Bei Temperaturen von mehr als –50°C verläuft die Reaktion entweder gar nicht mehr oder zu schnell, d.h. mit unerwünschten Nebenprodukten oder aber unter Zersetzung des Ausgangsproduktes ab, so daß der Bereich von -78°C bis –50 °C bevorzugt ist. Anschließend wird das Diketon unter sauren Bedingungen bei 95-100°C cyclisiert, um ein Flavonderivat zu ergeben.

Dabei können $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_7}$, $\mathbf{R_8}$, $\mathbf{R_9}$, and $\mathbf{R_{10}}$ Wasserstoff, eine funktionelle Gruppe, die aus Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Ether, Ester, Aryl, O-glycosyl, Alkyloxy, Alkenoxy, Aryloxy, Halogen, Nitro oder Amino ausgewählt ist, bedeuten und gleich oder verschieden sein können und/oder wobei R_n-R_{n+1} für n = 1, 2, 3 und/oder 6, 7, 8, 9 Teil eines Ringsystems sein können.

Als Lithiumbasen, die in einem erfindungsgemäßen Verfahren Verwendung finden, sind die nachstehend aufgeführten Lithiumbasen besonders geeignet:

$LiNH_2$, $LiN(CH_3)_2$, $LiN(C_2H_5)_2$,$LiNCH(CH_3)_2$ (LDA), Me_3CLi, $PhCH_2Li$, Ph_2CHLi, Ph_3CLi, LiCN, $LiC(NO_3)_3$, $LiC(CN)_3$, $LiN(C_6H_{11})_2$, $LiN(CH_2)_2$, $LiCH_3$, LiC_2H_5, $LiCH(CH_3)_2$, LiC_4H_9, $LiCH_2CH(CH_3)_2$, LiC_6H_{13}, LiPh, $LiCH_3COCHCOCH_3$, LiClO, $LiClO_4$, $LiIO_4$, Li_2O, LiOH, $LiOCH_3$, $LiOC_2H_5$, $LiOC_4H_9$, LiOPh, LiOOCOPh, Lithiumenolate der allgemeinen Formel $LiOCR=CR'_2$, wobei R und R´ ein aliphatischer oder aromatischer Rest

ist, $LiOSi(CH_3)_3$, $Li(Si(CH_3)_3)_2$, Li_2CO_3, Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (LiTMP).

Wie vorstehend beschrieben, sind darunter die rein anorganischen Lithiumverbindungen bzw. diejenigen Lithiumverbindungen, deren zumeist organischer Rest über anorganische Atome (O, N, Si) an das Lithiumatom gebunden ist, besonders bevorzugt.

Als Lösungsmittel für die Durchführung der Metallisierungsreaktion wird wie vorstehend beschrieben bevorzugt ein etherisches Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran (THF), Dibutylether. Andere polare Lösungsmittel, wie Methylethylketon und dergleichen können jedoch ebenfalls verwendet werden, aber auch je nach eingesetztem Hydroxyacetophenon apolare Lösungsmittel, wie z.B. n-Hexan, Heptan, Benzol, Toluol usw.

Zur weiteren Verdeutlichung der Erfindung wird auf die nachstehenden Ausführungsbeispiele verwiesen:

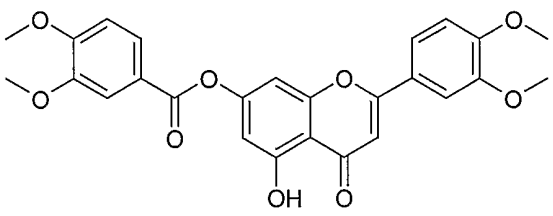
Die Bezugsquellen für die verwendeten Substanzen sind wie folgt:

Name	Hersteller	Artikelnr.	Reinheit
Lithiumhydroxid	Merck KGaA	105691	LAB 98%
THF	Merck KGaA	108107	Seccolov getrocknet
Methanol	Merck KGaA	106009	Pro analysi
Chloroform	Merck KGaA	102445	Pro analysi
Salzsäure rauchend	Merck KGaA	100314	Reinst 37%
Schwefelsäure	Merck KGaA	100731	Pro analysi 95-97%
Eisessig	Merck KGaA	100063	Pro analysi 100%

4-Methoxy benzoesäure chlorid	Merck KGaA	820106	Zur Synthese >98%
3,4-Dimethoxy benzoesäurechlorid	Aldrich	25,804-0	98%
Isophthalatchlorid	Merck KGaA	804808	Zur Synthese>99%
9-Fluorenon-4-carbonsäurechlorid	Aldrich	24,958-0	97%
2,4-Dihydroxy-acetophenon	Merck KGaA	822027	Zur Synthese>98%
2,5- Dihydroxy-acetophenon	Merck KGaA	818284	Zur Synthese >98%
2,6- Dihydroxy-acetophenon	Merck KGaA	820472	Zur Synthese >99%
2,4,6-Trihydroxy-acetophenon	Aldrich	T-6,480-2	Hydrat, 98%
Piperonylbenzoe-säurechlorid	Aldrich	37,889-5	99%
4-Chlorobenzoe-säurechlorid	Merck KGaA	802618	>98%
4-Nitrobenzoesäure-chlorid	Merck KGaA	806772	>98%

Beispiel 1

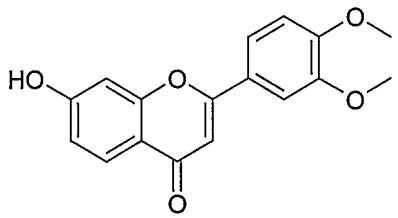
Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (29,1 mmol, 5 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2,4,6-Trihydroxyacetophenon (5,828 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei ca. 0°C. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C, wird auf einmal eine Lösung von 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid (5,9 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei -78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (150g) und konzentrierter HCl (10 ml) geleert und mit Chloroform (3x50 ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (30 ml) und Schwefelsäure (0,2 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zu einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um **3´,4´-Dimethoxy-5-hydroxy-7-(3,4-dimethoxybenzoyl)oxyflavon (Luteolin Derivat)** zu ergeben; ^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$): δ = 3,9 (s,12 H), 6,65-6,70 (m, 2 H), 6,95-7,00 (m, 3 H), 7,35 and 7,67 (AB dd, 1 H), 7,53 and 7,85 (AB dd, 2 H), 12,85 (s, 1 H); ^{13}C NMR DEPT (250MHz, DMSO $-d^6$): δ = 56,16 (s), 77,23 (s), 101,23 (s),104,96 (s), 105,61 (s), 108,83 (s), 110,51(s), 111,26 (s), 112,44 (s), 120,35 (s), 124,77 (s); EI-MS (70eV) *m/z* (rel. abund.) = 478; UV (2-propanol): λ = 271 nm, 344 nm.



Beispiel 2

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (18 mmol, 3,6 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2,4,-Dihydroxyacetophenon (5 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei ca. 0°C. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C, wird auf einmal eine Lösung von 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid (5,9 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei -78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (150g) und konzentrierter HCl (5ml) geleert und mit Chloroform (3x50 ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (30 ml) und Schwefelsäure (0,2 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zu einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um **3´,4´-Dimethoxy-7-hydroxyflavon** zu ergeben. ^{1}H NMR (250MHz, DMSO –d^{6}): δ = 3,85 (d, 6 H), 6,85-8,00 (m, 7 H), 10,72 (s, 1 H); ^{13}C NMR (250MHz, DMSO –d^{6}): δ = 56,08 (s), 56,22 (s), 102,95 (s), 105,82 (s), 109,76 (s), 112,11 (s), 115,19 (s), 116,51 (s), 119,38(s), 123,97 (s), 126,80 (s), 149,40 (s), 152,10 (s), 157,79 (s), 162,41

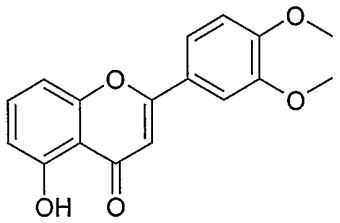
(s), 162,94 (s), 176,70 (s); EI-MS (70eV) *m/z* (rel. abund.) = 298; UV (2-propanol): λ = 236 nm, 332 nm.



Beispiel 3

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (19,7 mmol, 3 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2,6-Dihydroxyacetophenon (6,6 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei –10°C. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C, wird auf einmal eine Lösung von 3,4-Dimethoxybenzoesäurechlorid (6 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei -78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (150g) und konzentrierter HCl (5ml) geleert und mit Chloroform (3x50 ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (30 ml) und Schwefelsäure (0,2 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zu einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um **3´,4´-Dimethoxy-5-hydroxyflavone** zu ergeben. ^{1}H NMR (250MHz,$CDCl_3$): δ = 4,00 (d, 6 H), 6,60-7,60 (md, 7 H),

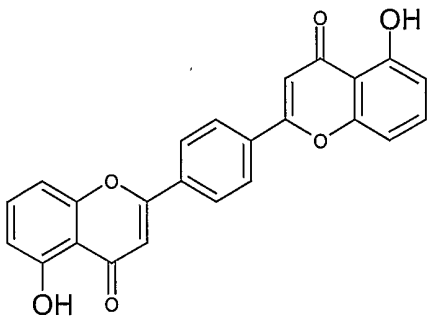
12,65 (s, 1 H);^{13}C NMR CDP (250MHz, $CDCl_3$): δ = 54,71 (s), 103,48 (s), 105,57 (s), 107,45 (s), 109,76 (s), 118,93 (s), 122,24 (s), 133,80 (s), 147,93 (s), 151,06 (s), 159,39 (s), 163,17 (s), 182,04 (s);EI-MS (70eV) *m/z* (rel. abund.) = 298; UV (2-propanol): λ = 248 nm, 342,5 nm.



Beispiel 4:

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (19,5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2,6-Dihydroxyacetophenon (6,6 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei –10°C. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C, wird auf einmal eine Lösung von Isophthalatchlorid (3,3 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei -78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (150g) und konzentrierter HCl (5ml) geleert und mit Chloroform (3x50 ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (30 ml) und Schwefelsäure (0,2 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zu einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert,

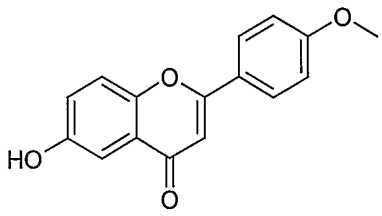
gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um **3´-(5-Hydroxychromon)yl-5-hydroxyflavon** zu ergeben. EI-MS (70eV) *m/z* (rel. abund.) = 398.



Beispiel 5

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (19,7 mmol, 3 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2',5'-Dihydroxyacetophenon (6,4 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre bei –78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei –78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei –10°C. Nach erneutem Abkühlen auf –78°C, wird auf einmal eine Lösung von 4-Methoxybenzoesäurechlorid (6,5 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei –78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (150g) und konzentriert HCl (5ml) geleert und mit Chloroform (3x50ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (30 ml) und Schwefelsäure (0,2 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zur einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das

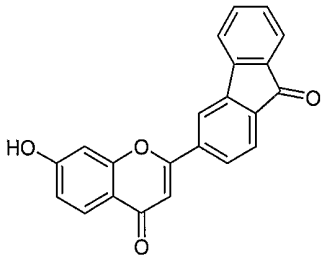
ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um 4'-Methoxy-6-hydroxyflavon zu ergeben. ^{1}H NMR (250 MHz, d^6-DMSO): δ = 3,73 (s, 3H), 6,6-8,5 (m, 8H), 12,5 (s, 1OH); NMR (250 MHz, d^6-DMSO): δ = 56 (s), 94,9 (s), 114,0 (s), 117,6 (s), 118,9 (s), 122,2 (s), 126,6(s), 127,2 (s), 150,5 (s), 152,0 (s), 161,2 (s), 168,8 (s), 187,0 (s) EI-MS (70eV) m/Z (rel. abund.)= 268; UV (2-propanol): λ = 254 nm, 323 nm.



Beispiel 6:

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (11,55 mmol, 3,3 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2,4-Dihydroxyacetophenon (3,22 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argonatmosphäre bei -78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei -78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei bei –10°C. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C, wird auf einmal eine Lösung von 9-Fluoreonon-4-carbonylchlorid (3,3 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei -78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (150g) und konzentrierter HCl (5ml) geleert und mit Chloroform (3x50 ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (30 ml) und Schwefelsäure (0,2 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zu einer Stunde auf

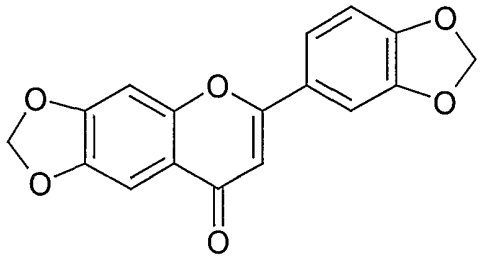
95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um **2-(9-Fluorenon-4-yl)-hydroxychromon** zu ergeben. EI-MS (70eV) *m/z* (rel. abund.) = 340.



Beispiel 7:

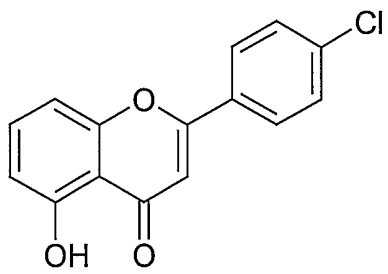
Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (40 mmol, 2 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2'-hydroxy-4',5'-dimethylenoxyacetophenon (20 mmol) in trockenem THF (100 ml) unter Argonatmosphäre bei –78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei –78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei –10°C. nach erneutem Abkühlen auf –78°C, wird auf einmal eine Lösung von piperonylbenzoesäurechlorid (22 mmol) in THF (100 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei –78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (400 g) und konzentriert HCl (15 ml) geleert und mit Dichloromethan (4x60ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (220 ml) und Schwefelsäure (1,1 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zur einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das

ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um 3′,4′,6,7-Bis(dimethylenoxy)-flavon zu ergeben. EI-MS (70eV) m/Z (rel. abund.)= 310.



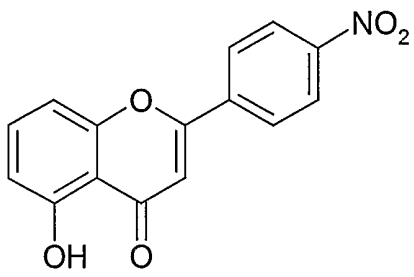
Beispiel 8:

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (51 mmol, 4 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2',6'-dihydroxyacetophenon (12,8 mmol) in trockenem THF (40 ml) unter Argonatmosphäre bei –78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei –78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei –10°C. nach erneutem Abkühlen auf –78°C, wird auf einmal eine Lösung von 4-chlorbenzoesäurechlorid (13,97 mmol) in THF (20 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei –78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (400g) und konzentriert HCl (16 ml) geleert und mit dichloromethan (3x50ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (100 ml) und Schwefelsäure (0,5 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zur einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um 4'-chloro-5-hydroxyflavon zu ergeben. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,7-8,0 (m, 7H), 12,5 (s, 1OH); EI-MS (70eV) m/Z (rel. abund.)= 272; UV (2-propanol): λ = 213 nm, 275 nm, 301 nm, 338 nm.



Beispiel 9:

Trockenes, pulverförmiges Lithiumhydroxid (52,5 mmol, 4 Äquivalente) wird auf einmal zu einer gut gerührten Lösung von 2',6'-dihydroxyacetophenon (13,1 mmol) in trockenem THF (40 ml) unter Argonatmosphäre bei –78°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei –78°C während einer Stunde gerührt und anschließend während zwei Stunden bei –10°C. nach erneutem Abkühlen auf –78°C, wird auf einmal eine Lösung von 4-Nitrobenzoesäurechlorid (14,46 mmol) in THF (40 ml) zugegeben. Während einer Stunde wird bei –78°C und bei Raumtemperatur während 4 Stunden, bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf eine Mischung aus Eis (400 g) und konzentriert HCl (16 ml) geleert und mit dichloromethan (3x50ml) extrahiert. Die Lösungsmittel werden aus den getrockneten Extrakten entfernt und der Rückstand unter Vakuum während 24 Stunden getrocknet. Der Rückstand wird mit Eisessig (100 ml) und Schwefelsäure (0,5 ml) versetzt und unter Argonatmosphäre während 30 Minuten bis zur einer Stunde auf 95-100°C erhitzt. Etwa ein Drittel der Essigsäure wird abgezogen und der Rückstand in Wasser geleert. Das ausgefällte Produkt wird filtriert, gewaschen und getrocknet und in Methanol umkristallisiert um 4'-nitro-5-hydroxyflavon zu ergeben. ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 6,75-8,5 (m, 7H), 12,3 (s, 1OH); EI-MS (70eV) m/Z (rel. abund.)= 283.


NO2
O
OH
O

Patentansprüche

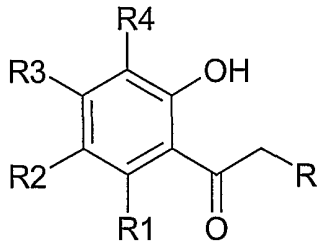
1. Verfahren zur Herstellung von Flavon Derivaten, wobei man eine 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung mit einer Lithiumverbindung metalliert und anschließend mit einer Ketoverbindung umsetzt, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der molaren Äquivalente von Lithiumverbindung zu den zu metallierenden funktionellen Gruppen der 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung 1 bis 1,2 beträgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lithiumverbindung eine anorganische Lithiumverbindung ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der molaren Äquivalente von Lithiumverbindung zu den zu metallierenden funktionellen Gruppen der 2-Hydroxyacetophenon-Verbindung genau 1 beträgt.

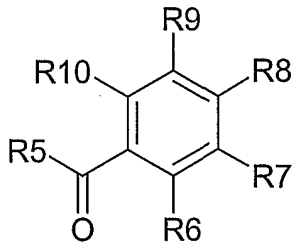
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Metallierung in einem etherischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das 2-Hydroxyacetophenon folgende Struktur aufweist:



wobei R_1 bis R_4 Wasserstoff, eine funktionelle Gruppe, die aus Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Ether, Ester, Aryl, O-glycosyl, Alkyloxy, Alkenoxy, Aryloxy, Halogen, Nitro oder Amino ausgewählt ist, bedeuten und gleich oder verschieden sein können und/oder für R_n-R_{n+1} für n = 1, 2, 3, Teil eines Ringsystems sein können, und wobei R Wasserstoff, eine Alkoxy Gruppe, eine Phenyl- oder substituierte Phenylgruppe bedeutet.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Ketoverbindung folgende Struktur aufweist:



wobei R_6 bis R_{10} Wasserstoff, eine funktionelle Gruppe, die aus Hydroxyl, Alkyl, Alkenyl, Ether, Ester, Aryl, O-glycosyl, Alkyloxy, Alkenoxy, Aryloxy, Halogen, Nitro oder Amino ausgewählt ist, bedeuten und gleich oder verschieden sein können und/oder wobei R_n-R_{n+1} für n = 6, 7, 8, 9 Teil eines Ringsystems sein können, und wobei R_5 eine Halogenid-, Alkoxyl- oder Ester-Gruppe bedeuten kann.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxylgruppen der 2-Hydroxy-acetophenon Verbindung ungeschützt sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte nal Application No
PCT/EP 02/00233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D311/30 C07D493/04

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.
Y	EP 0 832 886 A (ADIR) 1 April 1998 (1998-04-01) claim 10; example 82; table PREP.B	1,2,4-6
Y	D. NAGARATHNAM: "A SHORT AND FACILE SYNTHETIC ROUTE TO HYDROXYLATED FLAVONES." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 56, 1991, pages 4884-7, XP002202138 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 cited in the application page 4885 -page 4887; table SCH.2	1,2,4-6

☐ 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	Date of mailing of the international search report
13 June 2002	27/06/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/00233

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 832886 A	01-04-1998	FR 2753969 A1	03-04-1998
		AU 728990 B2	25-01-2001
		AU 3927197 A	02-04-1998
		BR 9704900 A	27-10-1998
		CA 2216617 A1	27-03-1998
		EP 0832886 A1	01-04-1998
		HU 9701588 A2	28-12-1998
		JP 10114766 A	06-05-1998
		NO 974455 A	30-03-1998
		NZ 328858 A	26-01-1998
		PL 322297 A1	30-03-1998
		US 5889003 A	30-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/00233

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D311/30 C07D493/04

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 832 886 A (ADIR) 1. April 1998 (1998-04-01) Anspruch 10; Beispiel 82; Tabelle PREP.B ---	1,2,4-6
Y	D. NAGARATHNAM: "A SHORT AND FACILE SYNTHETIC ROUTE TO HYDROXYLATED FLAVONES." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 56, 1991, Seiten 4884-7, XP002202138 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 in der Anmeldung erwähnt Seite 4885 -Seite 4887; Tabelle SCH.2 -----	1,2,4-6

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juni 2002	27/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte ales Aktenzeichen
PCT/EP 02/00233

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 832886 A	01-04-1998	FR 2753969 A1	03-04-1998
		AU 728990 B2	25-01-2001
		AU 3927197 A	02-04-1998
		BR 9704900 A	27-10-1998
		CA 2216617 A1	27-03-1998
		EP 0832886 A1	01-04-1998
		HU 9701588 A2	28-12-1998
		JP 10114766 A	06-05-1998
		NO 974455 A	30-03-1998
		NZ 328858 A	26-01-1998
		PL 322297 A1	30-03-1998
		US 5889003 A	30-03-1999