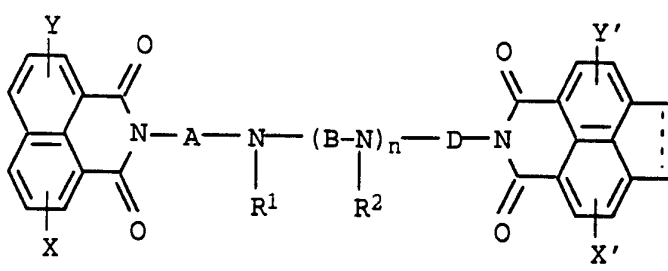


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 221/18, A61K 31/435	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/07862 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. April 1994 (14.04.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02581 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. September 1993 (23.09.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 32 739.3 30. September 1992 (30.09.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D-67061 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : FERNANDEZ BRAÑA, Miguel [ES/ES]; Avenida de Burgos, 20 1M, E-28036 Madrid (ES). CASTELLANO BERLANGA, José Maria [ES/ES]; Avenida de Burgos, 20 3K, E-28036 Madrid (ES). MORAN MOSET, Marina [ES/ES]; Calle Gaztambide, 50, E-28015 Madrid (ES). PEREZ DE VEGA, Maria, Jesús [ES/ES]; Calle Juan Hurtado de Mendoza, 13, E-28036 Madrid (ES). KEILHAUER, Gerhard [DE/US]; 185 Roundtop Road, Marlboro, MA 01752 (US). QIAN, Xiao-Dong [CN/US]; 72 Kingsbury Street, Wellesley, MA 02181 (US). ROMERDAHL, Cynthia [US/US]; 260 Cochituate Road, Wayland, MA 01778 (US).		(74) Anwalt: KARAU, Wolfgang; BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(54) Title: UNSYMMETRICALLY SUBSTITUTED BIS-NAPHTHALIMIDES (54) Bezeichnung: NEUE ASYMMETRISCH SUBSTITUIERTE BIS-NAPHTHALIMIDE  (I) (57) Abstract Described are unsymmetrically substituted bis-naphthalimides of formula (I), in which A, B, D, R¹, R², m and are as defined in the description, plus their salts with physiologically tolerated acids. The compounds described are suitable for use against illnesses. (57) Zusammenfassung Es werden asymmetrisch substituierte bis-Naphthalimide der Formel (I) worin A, B, D, R¹, R², m, und die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue asymmetrisch substituierte bis-Naphthalimide

Beschreibung

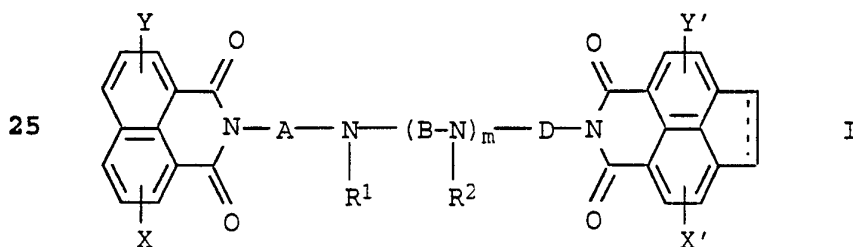
5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue asymmetrisch substituierte bis-Naphthalimide, deren Herstellung sowie deren Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

- 10 Aus der US-PS 4.841.052 sind Verbindungen bekannt, bei denen zwei Naphthalsäureimidreste über einen aromatischen Rest enthaltende Brücke miteinander verbunden sind. Diese Verbindungen dienen als Sensibilisatoren in elektrophotographischen Tonern. In der US-PS 4.874.863 sind bis-Naphthalimide beschrieben, die sich
- 15 als Cancerostatica eignen. Analoges gilt für die Substanzen der US-PS 5.086.059, die an ihren Naphthalinresten zusätzlich Ethylenbrücken enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind asymmetrisch substituierte bis-

- 20 Naphthalimide der Formel I



- 30 worin

A, B und D gleich oder verschieden sind und gerade- oder verzweigte Alkylidengruppen, Cycloalkylen- oder Phenylenreste bedeuten,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome

- 35 oder C₁₋₆-Alkyl-, oder Aryl- oder Benzylgruppen, die durch C₁₋₆-Alkylgruppen, Halogenatome, CF₃-, Nitro-, Hydroxy-, NR₂³-, OR₄⁴-, COOR₂⁵-, CONR₂⁶-, CONHR⁷-, NHCOR⁸-, SO₂NHR⁹- oder SO_mR¹⁰-Gruppe substituiert sein können, bedeuten, oder gemeinsam
- 40 eine -CH₂-, -C₂H₄- oder -C₃H₆-Gruppe darstellen, X, X', Y und Y' gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogenatome, Nitro-, Amino-, C₁₋₆-Alkyl-, CF₃-, Hydroxy-, NR₂³-, OR₄⁴-, COOR₂⁵-, CHO-, CONR₂⁶-,
- 45 CONHR⁷-, NHCOR⁸-, SO₂NHR⁹-, SO_mR¹⁰-, COR¹¹-, Ureyl-, C₁₋₆-Alkylureyl, N=C=S- oder N=C=O-Gruppen darstellen,

2

$R^3 - R^{11}$ gleich oder verschieden sind und C_{1-6} -Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylgruppen bedeuten,
 m die Zahl 0, 1 oder 2 ist und
 $|$ eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt,
 5 sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

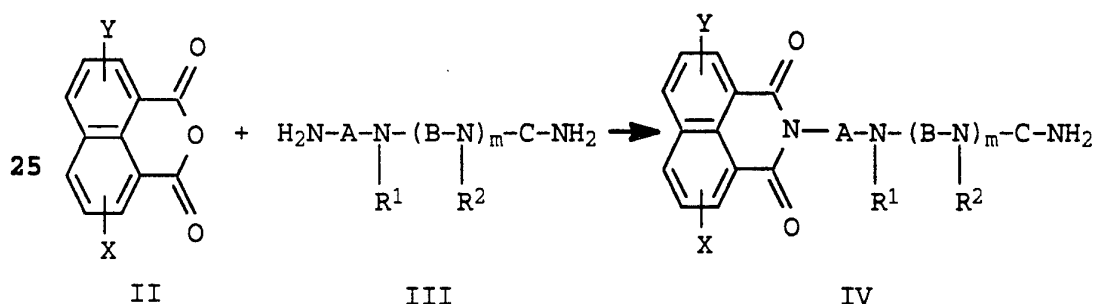
Für A, B und D sind als Alkylidengruppen solche mit 1 - 8 und insbesondere solche mit 1 - 4 C-Atomen bevorzugt. Als Cycloalkylidenreste sind solche mit 3 - 7 C-Atomen bevorzugt.

10

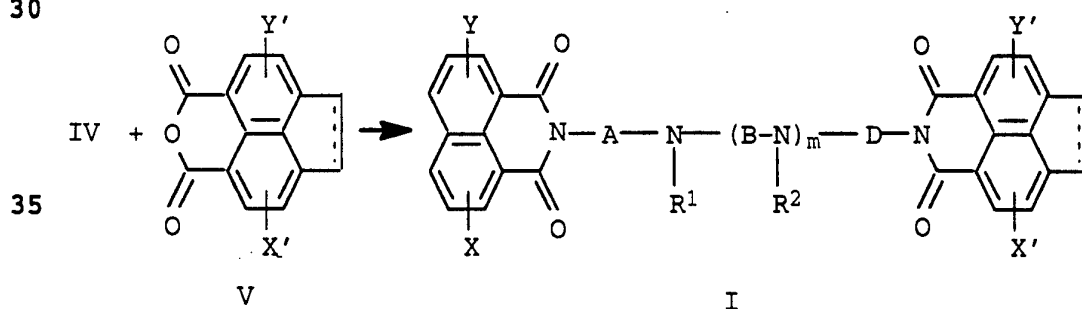
Als Arylgruppen sind für $R^1 - R^8$ besonders Phenylgruppen zu nennen. Letztere sind vorzugsweise durch 1 - 2 der genannten Reste substituiert. Bevorzugte Cycloalkylreste für $R^3 - R^{11}$ sind solche mit 3 - 7 C-Atomen. X und Y sind vorzugsweise Nitro-, Amino- oder
 15 Methylgruppen oder Chloratome und X' und Y' sind vorzugsweise Wasserstoff.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach folgendem Reaktionsschema herstellen:

20



30



Naphtalsäureanhydride II werden mit einem Äquivalent oder mit
 40 einem bis zu 50 %igem Überschuß eines Polyamins III in einem organischen Lösungsmittel wie Dioxan, Ethanol oder Dimethylformamid bei 20 bis 150°C umgesetzt. Die so erhaltene Lösung wird eingedunstet und der Rückstand beispielsweise durch Umkristallisieren oder Chromatographie gereinigt. Das so erhaltene Monoimid wird anschließend mit dem Anhydrid V wie oben beschrieben umgesetzt und
 45 gereinigt.

3

Die so erhaltenen Verbindungen können anschließend gewünschtenfalls in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt werden. Hierzu werden die Basen beispielsweise in Ethanol, Dichlormethan oder Ether aufgenommen und das Salz mit der Säure
5 ausgefällt. Als Säuren eignen sich Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Alkansulfonsäuren, insbesondere Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Malonsäure, Schwefelsäure, Toluolsulfonsäure, L-Glutaminsäure, L-Asparaginsäure, Brenz-
10 traubensäure, Schleimsäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und insbesondere Salzsäure.

Die Ausgangsstoffe der Formel V mit einer Einfachbindung im Fünfring lassen sich nach in der Literatur bekannten Verfahren herstellen (J. Amer. Chem. Soc. 93, 737 (1971)). Die entsprechenden
15 Verbindungen mit einer Doppelbindung im Fünfring erhält man aus denen mit einer Einfachbindung nach dem in J. Amer. Chem. Soc. 91, 917 (1969) für Pyracyclochinone beschriebenen Verfahren.

20 Die Polyamine III sind käuflich erhältlich oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen.

Die neuen Verbindungen aktivieren nicht-spezifische Immunzellen, die Tumorzellen abtöten. Sie lassen sich daher bei Krebs-
25 erkrankungen wie Darm-, Lungen- und Brustkrebs sowie Leukämie einsetzen. Ihre Applikationsdosis beträgt etwa 1 - 500 mg/kg Körpergewicht.

Die neuen Verbindungen haben den Vorteil einer guten Löslichkeit
30 in Wasser. Sie lassen sich daher viel leichter anwenden als die bekannten Verbindungen ähnlicher Struktur.

Folgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern. Angaben
in Teilen bzw. Prozente beziehen sich jeweils auf das Gewicht.

35

A. Herstellung der Ausgangsmaterialien

a. (3-Aminopropyl)[3-(1,8-naphthalimido)propyl]methylamin

40 2,2 g (0,015 Mol) bis-(3-Aminopropyl)methylamin wurden in 250 ml Ethanol gelöst und 2,4 g (0,012 Mol) Naphthalin-1,8-dicarbonsäureanhydrid langsam über einen Zeitraum von 4 h hinzugegeben. Die Mischung wurde anschließend
45 noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es blieb ein Öl zurück, welches durch Flash-Chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH} = 4/6/1$) gereinigt wurde. Man erhielt

4

1,7 g (50 %) an Produkt [Fp. = 266°C (Methanol)], welches direkt für die weitere Umsetzung benutzt wurde.

Analog Aa wurden hergestellt:

- 5
- b. N-(2-Aminoethyl)-N'-[2-(1,8-naphthalimido)ethyl]-1,2-diaminoethan, Ausbeute 30 %, Fp. 137°C (Ethylacetat).
- 10 c. N-(2-Aminoethyl)-N'-[2-(4-chlor-1,8-naphthalimido)ethyl]-1,3-diaminopropan, Ausbeute 53 %, Öl [Hydrochlorid, Fp. 253°C].
- 15 d. N-(3-Aminopropyl)-N'-[3-(3-hydroxy-1,8-naphthalimido)-propyl]-1,4-di(ethylamino)butan, Ausbeute 44 %, Öl.
- e. N-[3-(3-Amino-1,8-naphthalimido)propyl](3-aminopropyl)amin, Ausbeute 33 %, Fp. 190°C.
- 20 f. N-(2-Aminoethyl)[2-(4-chlor-1,8-naphthalimido)ethyl]amin, Ausbeute 24 %, Fp. 280°C (Methanol).
- g. N-[3-(3-Amino-1,8-naphthalimido)propyl]-N'-(3-aminopropyl)-1,4-diaminobutane, Ausbeute 25 %, Fp. 260°C.
- 25 h. N-(3-Aminopropyl)[3-(4-chloro-1,8-naphthalimido)-propyl]methyamine, Ausbeute 37 %, Öl.
- 30 i. N-[3-(3-Amino-1,8-naphthalimido)propyl](3-aminopropyl)-methyamine, Ausbeute 32 %, Fp. 330°C (Zersetzung).

B. Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

- 35 N-[3-(3-Amino-1,8-naphthalimido)propyl]-N-[3-(5,6-acenaphthalimido)propyl]amin

0,7 g (0,0021 Mol) N-[3-(3-Amino-1,8-naphthalimido)propyl]-(3-aminopropyl)amin (aus Beispiel Ae) und 0,45 g (0,002 Mol) 5,6-Acenaphthendicarbonsäureanhydrid wurden in 50 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und aus Xylol umkristallisiert. Es wurden 0,4 g (38 %) reine Substanz erhalten, Fp. 205°C.

40

45

Analog Beispiel 1 wurden die Substanzen der folgenden Tabelle hergestellt:

Tabelle: Übersicht über hergestellte Verbindungen der Formel I (·| = Einfachbindung)

Beispiel-Nr.	A	B	D	R ¹	R ²
2	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
3	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
4	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
5	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	H	H
6	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	H	H
7	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
8	(CH ₂) ₂	-	(CH ₂) ₂	H	-
9	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	H	H
10	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
11	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
12	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
13	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
14	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
15	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
16	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
17	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
18	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
19	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-
20	(CH ₂) ₃	-	(CH ₂) ₃	CH ₃	-

Beispiel-Nr.	A	B	D	R ¹	R ²
21	(CH ₂) ₃	—	(CH ₂) ₃	CH ₃	—
22	(CH ₂) ₃	—	(CH ₂) ₃	CH ₃	—
23*)	(CH ₂) ₃	—	(CH ₂) ₃	CH ₃	—

*) Die Verbindung 23 besitzt eine Doppelbindung im Fünfring (·| = Doppelbindung)

[Fortsetzung]
Tabelle: Übersicht über hergestellte Verbindungen der Formel I (·| = Einfachbindung)

Beispiel-Nr.	X	X'	Y	Y'	n	Fp. (°C)	Ausbeute (%)
2	4-Cl	H	H	H	0	176	78
3	3-NO ₂	H	H	H	0	182	80
4	2-CH ₃	H	H	H	0	96	66
5	4-Cl	H	H	H	1	164	40
6	H	H	H	H	1	202	67
7	H	H	H	H	0	127	60
8	4-Cl	H	H	H	0	211	63
9	3-NH ₂	H	H	H	1	140	30
10	4-OH	H	H	H	1	78	68
11	4-CH ₃	H	5-CH ₃	H	0	202	77
12	4-NO ₂	H	H	H	0	189	69
13	4-NH-nBu	H	H	H	0	119	47
14	3-N=C=S	H	H	H	0	260	17
15	3-NHCOCH ₃	H	H	H	0	177	46
16	3-NHCOOC ₂ H ₅	H	H	H	0	189	41
17	4-Br	H	H	H	0	154	84
18	3-NHCOC ₆ H ₅	H	H	H	0	234	81
19	3-NO ₂	H	6-NO ₂	H	0	238	41

Beispiel-Nr.	X	X'	Y	Y'	n	Fp. (°C)	Ausbeute (%)
20	3-NO ₂	H	6-NH ₂	H	0	236	37
21	3-NO ₂	H	4-Cl	H	0	197	29
22	3-NH ₂	H	H	H	0	236	71
23*)	3-NH ₂	H	H	H	0	79	41

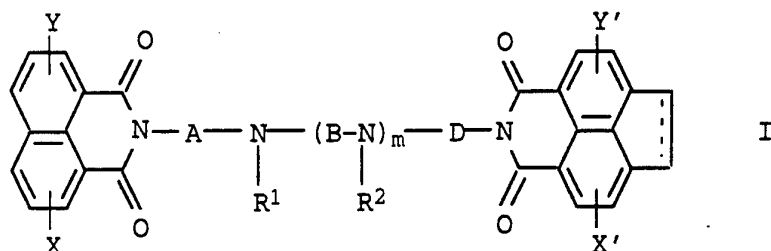
*) Die Verbindung 23 besitzt eine Doppelbindung im Fünfring (·|· = Doppelbindung)

Patentansprüche

1. Asymmetrisch substituierte bis-Naphthalimide der Formel I

5

10



worin

15 A, B und D

 R^1 und R^2

20

25 X, X', Y und Y'

30

 $R^3 - R^{11}$

m

35 $\cdot |$

gleich oder verschieden sind und gerade- oder verzweigte Alkylidengruppen, Cycloalkyliden- oder Phenylreste bedeuten, gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome oder C_{1-6} -Alkyl-, oder Aryl- oder Benzylgruppen, die durch C_{1-6} -Alkylgruppen, Halogenatome, CF_3 -, Nitro-, Hydroxy-, NR_2^3 -, OR^4 -, $COOR^5$ -, $CONR_2^6$ -, $CONHR^7$ -, $NHCOR^8$ -, SO_2NHR^9 - oder SO_mR^{10} -Gruppen substituiert sein können, bedeuten, oder gemeinsam eine $-CH_2$ -, $-C_2H_4$ - oder $-C_3H_6$ -Gruppe darstellen, gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogenatome, Nitro-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-, CF_3 -, Hydroxy-, NR_2^3 -, OR^4 -, $COOR^5$ -, CHO -, $CONR_2^6$ -, $CONHR^7$ -, $NHCOR^8$ -, SO_2NHR^9 -, SO_mR^{10} -, COR^{11} -, Ureyl-, C_{1-6} -Alkylureyl, $N=C=S$ - oder $N=C=O$ -Gruppen darstellen, gleich oder verschieden sind und C_{1-6} -Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylgruppen bedeuten, die Zahl 0, 1 oder 2 ist und eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

40

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP 93/02581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D221/18 A61K31/435

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 5 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,A,0 281 902 (KNOLL AG) 14 September 1988 see claims & US,A,4 874 863 cited in the application ----	1-3
Y	WO,A,91 18884 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 12 December 1991 see claims 1,13-36 & US,A,5 086 059 cited in the application -----	1-3

☐ 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

24 November 1993

Date of mailing of the international search report

- 1. 12. 93

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

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 93/02581

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0281902	14-09-88	DE-A- 3707651	22-09-88
		DE-A- 3881544	15-07-93
		JP-A- 63230671	27-09-88
		US-A- 4874863	17-10-89

US-A-4874863	17-10-89	DE-A- 3707651	22-09-88
		DE-A- 3881544	15-07-93
		EP-A,B 0281902	14-09-88
		JP-A- 63230671	27-09-88

WO-A-9118884	12-12-91	US-A- 5086059	04-02-92
		AU-B- 640888	02-09-93
		AU-A- 7996391	31-12-91
		EP-A- 0532636	24-03-93

US-A-5086059	04-02-92	AU-B- 640888	02-09-93
		AU-A- 7996391	31-12-91
		EP-A- 0532636	24-03-93
		WO-A- 9118884	12-12-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02581

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D221/18 A61K31/435

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikations symbole)
IPK 5 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,A,0 281 902 (KNOLL AG) 14. September 1988 siehe Ansprüche & US,A,4 874 863 in der Anmeldung erwähnt ---	1-3
Y	WO,A,91 18884 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 12. Dezember 1991 siehe Ansprüche 1,13-36 & US,A,5 086 059 in der Anmeldung erwähnt -----	1-3

☐ 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

24. November 1993

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12. 93

Name und Postanschrift der Internationale 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

Henry, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02581

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0281902	14-09-88	DE-A- 3707651	22-09-88
		DE-A- 3881544	15-07-93
		JP-A- 63230671	27-09-88
		US-A- 4874863	17-10-89

US-A-4874863	17-10-89	DE-A- 3707651	22-09-88
		DE-A- 3881544	15-07-93
		EP-A,B 0281902	14-09-88
		JP-A- 63230671	27-09-88

WO-A-9118884	12-12-91	US-A- 5086059	04-02-92
		AU-B- 640888	02-09-93
		AU-A- 7996391	31-12-91
		EP-A- 0532636	24-03-93

US-A-5086059	04-02-92	AU-B- 640888	02-09-93
		AU-A- 7996391	31-12-91
		EP-A- 0532636	24-03-93
		WO-A- 9118884	12-12-91
