(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
14. März 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/20507 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 311/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09900

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. August 2001 (28.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 44 091.6 7. September 2000 (07.09.2000) 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)*: **BOKEL, Heinz-Hermann** [DE/DE]; Gundolfstrasse 2, 64287 Darmstadt (DE). **MÜRMANN, Christoph** [DE/DE]; Ueberauer Strasse 4, 64354 Reinheim (DE). **SCHMID, Uschi** [DE/DE]; Robert-Schumann-Strasse 12, 64625 Bensheim (DE).

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

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, 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, 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:** CHROMANONE DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung:** CHROMANONDERIVATE

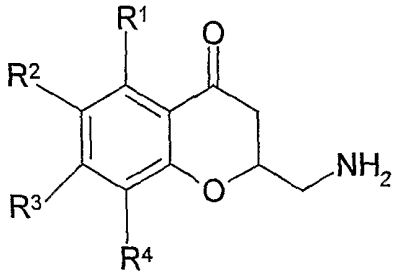
(57) **Abstract:** The invention relates to chromanone derivatives of formula (I) wherein R^1 to R^4 respectively and independently represent H, A, CH, Hal, OR^5, $COOR^5$, CH^3, OCF^3, NO^2, Ar, Oar, $N(R^5)_2$ or $CON(R^5)_2$; R^5 represents H or A, A represents an alkyl comprising 1 to 6 C atoms; Ar represents an unsubstituted phenyl or a phenyl substituted by A, OR^5, Cn Hal, CF_3, OCF_3, NO_2 or $N(R^5)_2$; and Hal represents F, Cl, Br or I. The invention also relates to the salts thereof. Said derivatives and salts are suitable as intermediate products in the synthesis of pharmaceuticals.

(57) **Zusammenfassung:** Chromanonderivate der Formel (I), worin R^1 bis R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, CH, Hal, OR^5, $COOR^5$, CF_3, OCF_3, NO_2, Ar, OAr, $N(R^5)_2$ oder $CON(R^5)_2$, R^5 H oder A, A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Ar unsubstituiertes oder durch A, OR^5, CN, Hal, CF_3, OCF_3, NO_2 oder $N(R^5)_2$ substituiertes Phenyl, Hal F, Cl, Br oder I, bedeuten, sowie deren Salze, eignen sich als Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln.

WO 02/20507 A1

Chromanonderivate

Die Erfindung betrifft Chromanonderivate der Formel I



I

worin

R^1 bis R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, CN, Hal, OR^5, $COOR^5$, CF_3, OCF_3, NO_2, Ar, OAr, $N(R^5)_2$ oder $CON(R^5)_2$,

R^5 H oder A,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder durch A, OR^5, CN, Hal, CF_3, OCF_3, NO_2 oder $N(R^5)_2$ substituiertes Phenyl,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

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.

Ähnliche Verbindungen sind aus EP 0 707 007 bekannt.

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

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln darstellen,

insbesondere von solchen, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

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

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6, die bei den Formeln I bis III angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Besonders bevorzugt ist A Methyl.

Acyl hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Acyl bedeutet insbesondere Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

Ar bedeutet unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, CF_3, OR^5, OCF_3, CN, NO_2, Hal oder $N(R^5)_2$ substituiertes Phenyl, wobei R^5 H oder A bedeutet und A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat. Vorzugsweise ist Ar Phenyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br.

R^1, R^2, R^3 und R^4 sind jeweils unabhängig voneinander H, A, CN, Hal, OR^5, $COOR^5$, CF_3, OCF_3, NO_2, Ar, OAr, $N(R^5)_2$ oder $CON(R^5)_2$, wobei A, Hal, Ar

und R^5 eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen haben. R^1 ist bevorzugt H. Besonders bevorzugt ist R^2 H. R^3 ist bevorzugt H. R^4 ist bevorzugt H.

R^6 bedeutet Acyl mit 1 bis 6 C-Atomen, -CO-Ar oder eine Aminoschutzgruppe, wobei Acyl und Ar eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt ist R^6 Acyl.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren). Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da 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. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy-carbonyl-, Alkenyloxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxy-carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy-carbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Alkenyloxycarbonyl wie Allyloxycarbonyl (Aloc), Aralkyloxycarbonyl wie CBZ (synonym mit Z), 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl (MOZ), 4-Nitro-benzyloxycarbonyl oder 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc); 2-(Phenylsulfonyl)ethoxycarbonyl; Trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc) oder Arylsulfonyl wie 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl (Mtr). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC, Fmoc und Aloc, ferner CBZ, Benzyl und Acetyl. Besonders bevorzugte Schutzgruppen sind BOC und 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.

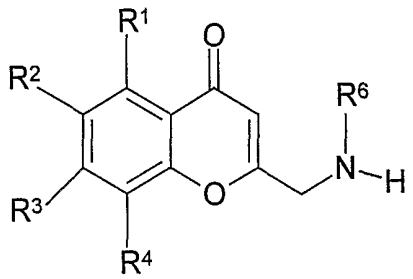
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind

a) 2-Aminomethyl-4-chromanon,

b) (R)-2-Aminomethyl-4-chromanon,

c) (S)-2-Aminomethyl-4-chromanon, sowie deren Salze.

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



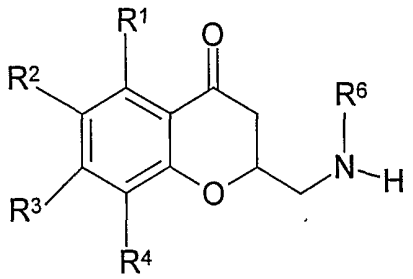
II

worin

R^1, R^2, R^3, R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

R^6 Acyl mit 1 bis 6 C-Atomen, -CO-Ar oder eine Aminoschutzgruppe, bedeutet,

mit Hilfe eines nichtracemischen chiralen Katalysators zu einer Verbindung der Formel III



III

,

worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebene Bedeutung haben,

hydriert,

und den Rest R^6 abspaltet.

Insbesondere wurde gefunden, daß (2-Acetylaminomethyl)-chromen-4-on mit verschiedenen nichtracemischen chiralen Rhodium-Diphosphan-Komplexen zu enantiomerenangereichertem (2-Acetylaminomethyl)-chroman-4-on hydriert und die Acetylgruppe unter Vermeidung von Racemisierung abgespaltet werden kann.

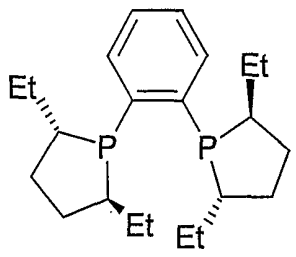
Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung von Chromanonderivaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem nichtracemischen chiralen Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt.

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

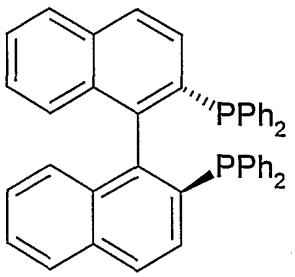
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Chromanonderivaten der Formel I dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphanliganden komplexiert ist.

Die nachstehenden Liganden sind beispielhaft zu nennen:

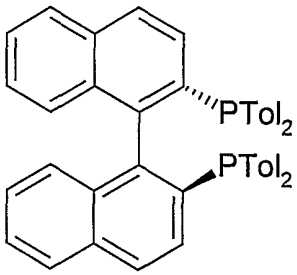
(S)-EtDuphos:

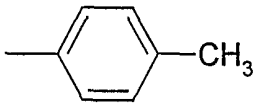


(S)-BINAP:

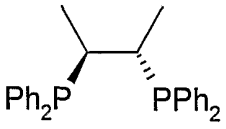


(S)-TolBINAP:

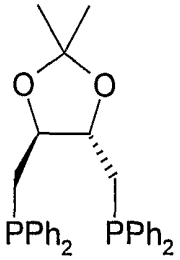


wobei Tol  bedeutet,

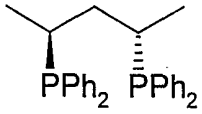
(S,S)-Chiraphos:



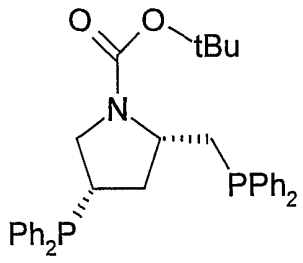
(S,S)-DIOP:



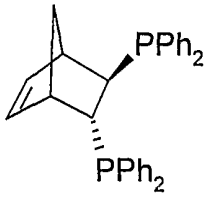
(S,S)-Skewphos (BDPP):



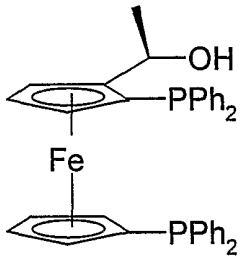
(S,S)-BPPM:



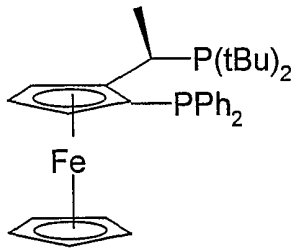
(R,R)-Norphos:



(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), $[Rh(COD)Cl]_2$, $Rh(COD)_2BF_4$, $[Ir(COD)Cl]_2$, $Ir(COD)_2BF_4$ oder $[Ru(COD)Cl_2]_x$.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten chemischen Reaktionen 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 eine Verbindung der Formel I, erfolgt erfindungsgemäß mit Wasserstoffgas mit Hilfe eines nichtracemischen chiralen Katalysators in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Methanol oder Ethanol und nachfolgender racemisierungsfreier Abspaltung des Radikals R^6, wie zuvor definiert.

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; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril;

Ester wie Ethylacetat, gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser.

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°.
Üblicherweise liegt das Verhältnis Katalysator/Substrat zwischen 1:100000 und 1:10, besonders bevorzugt bei 1:10000 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.

Die racemisierungsfreie Abspaltung des Radikals R^6, wobei R^6 Acyl bedeutet, erfolgt z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF, Wasser-Dioxan oder wäßriger Chlorwasserstoffsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten, d.h. die Abspaltung des Radikals R^6, wobei R^6 eine Aminoschutzgruppe ist, ist für die jeweils benutzte Schutzgruppe aus der Literatur bekannt (z.B. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2. Aufl., Wiley, New York 1991 oder P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994). Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

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

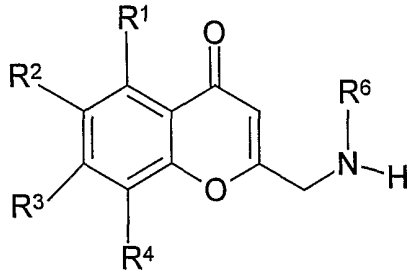
Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, 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, die vorzugsweise Wirkungen auf das Zentralnervensystem haben, 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

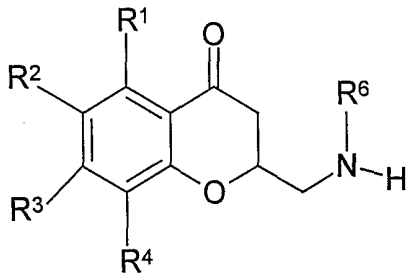
a) eine Verbindung der Formel II



II

,

worin R^1, R^2, R^3 und R^4 H bedeuten und R^6 die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung hat, mit Hilfe eines nichtracemischen chiralen Katalysators zu einer Verbindung der Formel III



III

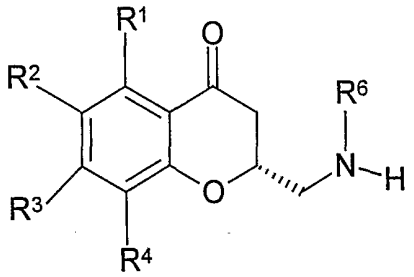
,

worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebene Bedeutung haben,

hydriert,

daß man

b) aus dem so erhaltenen enantiomerenangereicherten Gemisch der (R)- und (S)-Verbindungen der Formel III, worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebene Bedeutung haben, die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel IIIa

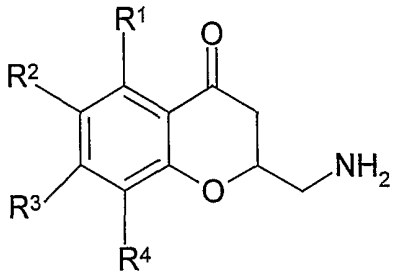


IIIa

durch Kristallisation gewinnt,

daß man

c) aus der so erhaltenen (R)-Verbindung der Formel IIIa, worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebenen Bedeutung haben, den Rest R^6 zu einer enantiomerenreinen (R)-Verbindung der Formel I



I

worin R^1, R^2, R^3 und R^4 H bedeuten, oder eines Salzes dieser Verbindung, abspaltet,

daß man

d) die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel I, worin R^1 bis R^4 H bedeuten, wie üblich zu (R)-Aminomethyl-chroman reduziert,

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-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman umsetzt und gegebenenfalls in sein Säureadditionssalz umwandelt, wobei die Gewinnung des (R)-Enantiomeren durch Kristallisation aus dem entantiomerenangereicherten (R,S)-Gemisch auch nach Stufe c) oder nach Stufe d) durchgeführt werden kann.

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

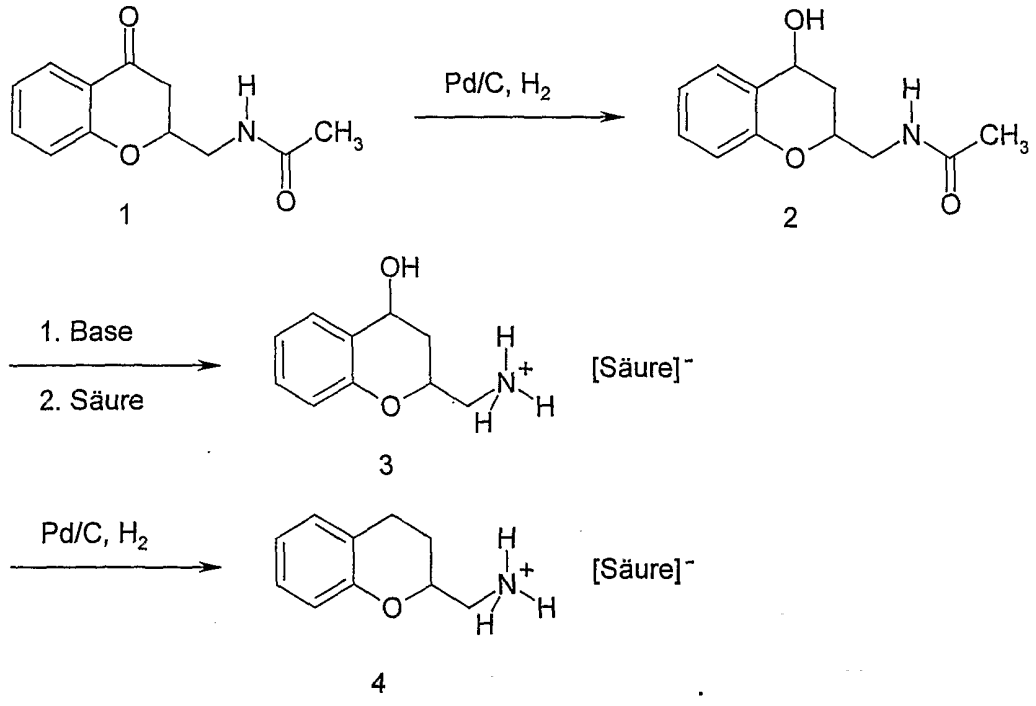
Die Reduktion der Carbonylgruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zur Herstellung der entsprechenden Chromanderivate der Formel I kann durch eine Wolff-Kishner-Reduktion (z.B. Paradkar, M.V. et al, in J. Chem. Res., Synop. 1998, 6, 318-319) unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen oder durch edelmetallkatalysierte Hydrierung (z.B.

P.N. Rylander, Hydrogenation Methods, Best Synthetic Methods, Academic Press 1985) unter üblichen Reaktionsbedingungen erfolgen.

Das durch Wolff-Kishner-Reduktion oder edelmetallkatalysierter Hydrierung synthetisierte (R)-(Chroman-2-ylmethyl)-amin aus der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, wobei R^1 bis R^4 H bedeutet, wird nach einer zuvor angegebenen Methode in sein Säureadditionssalz umgewandelt und dieses in bekannter Weise zu (R)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman umgesetzt (Lit.: EP 0 707 007).

(Chroman-2-ylmethyl)-amin kann ebenfalls entsprechend der folgenden Reaktionssequenz 1 aus einer Verbindung der Formel III, wobei R^1 bis R^4 H bedeutet, hergestellt werden:

Reaktionssequenz 1:



Ausgehend von der Verbindung N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid **1** wird unter Edelmetallkatalyse, beispielsweise mit Pd auf Kohle (50% wasserfeucht), die Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe zu der Verbindung N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid **2** hydriert. Die Abspaltung der

Acetylgruppe erfolgt mit einer Base, beispielsweise Natriumhydroxid. Durch Zugabe einer Säure erhält man das Säureadditionssalz **3** von 2-Aminomethyl-chroman-4-ol. Eine weitere edelmetallkatalysierte Hydrierung erzeugt das Säureadditionssalz **4** von 2-Aminomethyl-chroman.

Durch Umsetzung der enantiomerenreinen Verbindungen, d.h. durch Umsetzung von (R)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid mit Wasserstoff erhält man unter Edelmetallkatalyse (R)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid. Durch nachfolgende Abspaltung der Acetylgruppe erhält man (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-ol, sowie je nach Aufarbeitung dessen Salze. Nach edelmetallkatalysierter Reduktion erhält man (R)-2-Aminomethyl-chroman, sowie je nach Aufarbeitung, dessen Salze.
Analoge Zwischenprodukte bei der Umsetzung von (S)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid sind (S)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid und (S)-2-Aminomethyl-chroman-4-ol.

Gegenstand der Erfindung sind daher ebenfalls die Verbindungen
a) N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid,
b) 2-Aminomethyl-chroman-4-ol,
c) (R)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid,
d) (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-ol,
e) (S)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid und
f) (S)-2-Aminomethyl-chroman-4-ol.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der zuvor beschriebenen Verbindungen a) bis f) bei der Synthese von (R)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und dessen Salzen.

Es ist weiterhin möglich, (R/S)-2-Aminomethyl-chroman sowie dessen Salze, enantiomerenrein oder auch racemisch in einem Eintopf-Verfahren

direkt durch Amidspaltung und anschließender Reduktion aus N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid herzustellen.

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 Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel.

Beispiel 1:

(1) 35,1 g N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid werden in 90 ml Toluol suspendiert und mit 1,6 ml einer 10-millimolaren Lösung, bestehend aus [Rh((S)-TolBINAP)(COD)Cl] im Toluol, unter inerten Bedingungen versetzt. Diese Suspension wird in einem Autoklaven bei 100 bar Wasserstoff und 100°C hydriert. Nach 12 h kristallisiert man durch Abkühlen auf Raumtemperatur enantiomerenreines (>99 % ee) (R)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid. Nach dem Trocknen erhält man 31,04 g (R)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid.

(2) 3,7 g Natriumhydroxid werden in 80 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 10,13 g (R)-N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid wird 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird die wässrige Phase dreimal mit MTB-Ether (Methyl-tert-butyl-ether) extrahiert und das Lösemittel anschließend im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol aufgenommen und mit 4,7 ml 37%ige HCl versetzt. Das ausgefallene (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-on Hydrochlorid wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute 9,55 g.

Beispiel 2:

Herstellung von (R)-2-Aminomethylchroman aus (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-on Hydrochlorid zur weiteren Synthese von (R)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und dessen Salzen analog zu EP 0 707 007:

9,55 g (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-on Hydrochlorid werden mit 950 mg 5%-ige Pd/Kohle (50% wasserfeucht) in 100 ml Methanol bei 50 °C und 7 bar Wasserstoff zu (R)-2-Aminomethyl-chroman hydriert. Die heiß-filtrierte Lösung wird bis auf 50 ml eingeengt, gekühlt und das ausgefallene Produkt (R)-2-Aminomethyl-chroman abfiltriert und getrocknet (Ausbeute: 8.04 g).

Beispiel 3:

Alternativsynthese zur Herstellung von (R)-2-Aminomethylchroman aus N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid zur weiteren Synthese von (R)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und dessen Salzen analog zu EP 0 707 007:

(1) 20,9 g aus N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid werden in 70 ml Toluol bei 70 °C gelöst und mit 2 g 5%-ige Pd/kohle (50% wasserfeucht) bei 70°C und 3 bar Wasserstoff 15h hydriert. Die warme Hydrierlösung wird filtriert und bei –10°C die Verbindung (R)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid kristallisiert. Nach dem Trocknen erhält man 19,0 g (R)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid.

(2) 18,99 g (R)-N-(4-Hydroxy-chroman-2-ylmethyl)-acetamid und 7,5 g Natriumhydroxid werden in 150 ml Wasser 15 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Anschliessend wird das Produkt mit MTB-Ether extrahiert, die Lösung eingeengt und der Rückstand in 80 ml Ethanol aufgenommen.Nach Zugabe von 10 ml 37%iger HCl fällt das Hydrochlorid von (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-ol aus. Nach Trocknung erhält man 19,26 g Ausbeute.

(3) 19,2 g (R)-2-Aminomethyl-chroman-4-ol Hydrochlorid werden in 300 ml Methanol gelöst und mit 2 g 5%-ige Pd/kohle (50% wasserfeucht) bei 50 °C und 7 bar hydriert. Nach der Filtration und dem Einengen des Filtrats kristallisiert (R)-2-Aminomethyl-chroman (Ausbeute 15.5g).

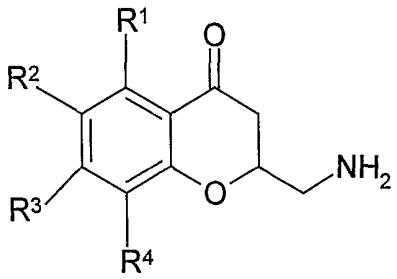
Beispiel 4:

Eintopfsynthese zur Herstellung von (R)-2-Aminomethylchroman aus N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid zur weiteren Synthese von (R)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und dessen Salzen analog zu EP 0 707 007:

7,85 g aus N-(4-Oxo-chroman-2-ylmethyl)-acetamid und 1,0 g 5%-ige Pd/Kohle (50% wasserfeucht) werden mit 100 ml 5,8-M-HCl versetzt und bei 110 °C für 24 h in einen Autoklaven erhitzt. Man kühlt dann auf 50 °C ab und drückt 3 bar Wasserstoff auf. Nach 16h ist die Hydrierung vollständig und man isoliert nach Filtration und Kristallisation 4,1 g (R)-2-Aminomethyl-chroman.

Patentansprüche

1. Chromanonderivate der Formel I



I

worin

R^1 bis R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, CN, Hal, OR^5, $COOR^5$, CF_3, OCF_3, NO_2, Ar, OAr, $N(R^5)_2$ oder $CON(R^5)_2$,

R^5 H oder A,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder durch A, OR^5, CN, Hal, CF_3, OCF_3, NO_2 oder $N(R^5)_2$ substituiertes Phenyl,

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:

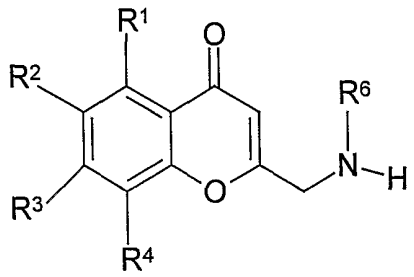
a) 2-Aminomethyl-4-chromanon,

b) (R)-2-Aminomethyl-4-chromanon,

c) (S)-2-Aminomethyl-4-chromanon,

sowie deren Salze.

4. Verfahren zur Herstellung der Chromanonderivate der Formel I nach Anspruch 1, sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

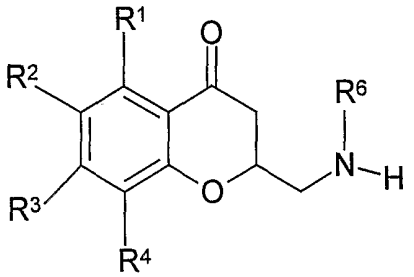
worin

R^1, R^2, R^3, R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

R^6 Acyl mit 1 bis 6 C-Atomen, -CO-Ar oder eine Aminoschutzgruppe,

bedeutet,

mit Hilfe eines nichtracemischen chiralen Katalysators zu einer Verbindung der Formel III



III

worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebene Bedeutung haben,

hydriert,

und den Rest R^6 abspaltet.

5. Verfahren zur Herstellung von Chromanonderivaten der Formel I nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt.

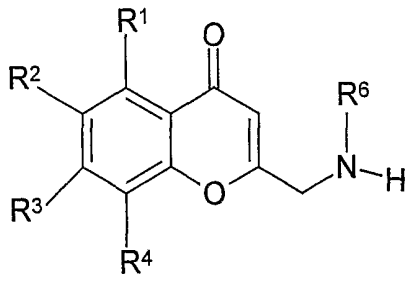
6. Verfahren zur Herstellung von Chromanonderivaten der Formel I nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex, enthaltend ein Metall, ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium, handelt.

7. Verfahren zur Herstellung von Chromanonderivaten der Formel I nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphanliganden komplexiert ist.

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln.

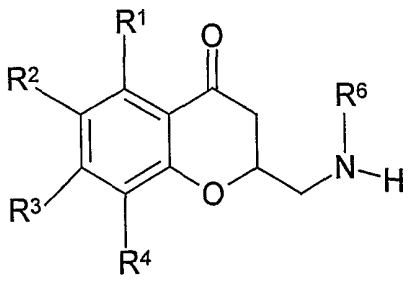
9. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem haben.

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 bei der Synthese von (R)-2-[5-(4-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman und dessen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) eine Verbindung der Formel II



II

worin R^1, R^2, R^3 und R^4 H bedeuten und R^6 die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung hat, mit Hilfe eines nichtracemischen chiralen Katalysators zu einer Verbindung der Formel III

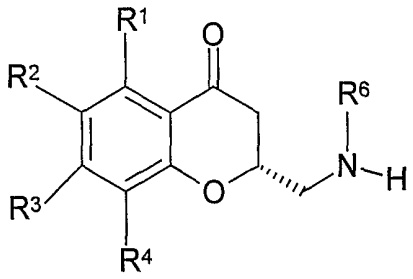


III

worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebene Bedeutung haben,
hydriert,

daß man

b) aus dem so erhaltenen enantiomerenangereicherten Gemisch der (R)- und (S)-Verbindungen der Formel III, worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebene Bedeutung haben, die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel IIIa

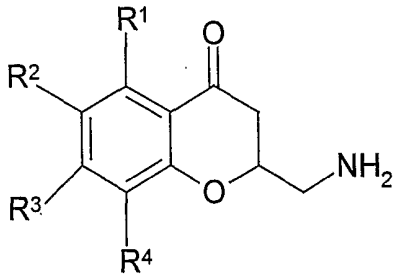


IIIa

durch Kristallisation gewinnt,

daß man

c) aus der so erhaltenen (R)-Verbindung der Formel IIIa, worin R^1 bis R^6 eine zuvor angegebenen Bedeutung haben, den Rest R^6 zu einer enantiomerenreinen Verbindung der Formel I



I

,

worin R^1, R^2, R^3 und R^4 H bedeuten, oder eines Salzes dieser Verbindung, abspaltet,

daß man

d) die enantiomerenreine (R)-Verbindung der Formel I, worin R^1 bis R^4 H bedeuten, wie üblich zu (R)-Aminomethyl-chroman reduziert,

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-Fluorphenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chroman umsetzt und gegebenenfalls in sein Säureadditionssalz umwandelt, wobei die Gewinnung des (R)-Enantiomeren durch Kristallisation aus dem

entantiomerenangereicherten (R,S)-Gemisch auch nach Stufe c) oder nach Stufe d) durchgeführt werden kann.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/09900

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D311/22

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 198 58 341 A (MERCK PATENT GMBH) 21 June 2000 (2000-06-21) the whole document	1-10
Y	J. F. W. MCOMIE: "Protective groups in organic chemistry" 1973 , PLENUM PUBLISHING COMPANY LTD , LONDON XP002183870 page 46 -page 61	1-10
A	DE 26 11 910 A (BAYER AG) 22 September 1977 (1977-09-22) page 25, line 3,20; claim 1	1-10
A	EP 0 707 007 A (MERCK PATENT GMBH) 17 April 1996 (1996-04-17) cited in the application page 3, line 4-7; claim 1; examples 1,5	1-10

☐ 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
23 November 2001	02/01/2002

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	Guspanova, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Interna[redacted]al Application No
PCT/EP 01/09900

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19858341 A	21-06-2000	DE 19858341 A1	21-06-2000
		AU 2094600 A	03-07-2000
		BR 9916188 A	04-09-2001
		WO 0035901 A1	22-06-2000
		EP 1140890 A1	10-10-2001
		NO 20012964 A	15-06-2001
DE 2611910 A	22-09-1977	DE 2611910 A1	22-09-1977
		AU 505176 B2	08-11-1979
		AU 1667476 A	16-02-1978
		CA 1097362 A1	10-03-1981
		CH 619701 A5	15-10-1980
		DK 355776 A	08-02-1977
		ES 450536 A1	16-11-1977
		FR 2320300 A1	04-03-1977
		GB 1506076 A	05-04-1978
		IT 1062656 B	20-10-1984
		JP 52019670 A	15-02-1977
		NL 7608777 A	09-02-1977
		SE 425736 B	01-11-1982
		SE 7608799 A	08-02-1977
		US 4479007 A	23-10-1984
		US 4415741 A	15-11-1983
EP 0707007 A	17-04-1996	EP 0707007 A1	17-04-1996
		EP 1123933 A1	16-08-2001
		AU 703637 B2	25-03-1999
		AU 3421895 A	26-04-1996
		BR 9504379 A	27-05-1997
		CA 2160447 A1	15-04-1996
		CN 1130180 A	04-09-1996
		CZ 9502661 A3	17-04-1996
		FI 954874 A	15-04-1996
		HU 75644 A2	28-05-1997
		JP 8225501 A	03-09-1996
		NO 954080 A	15-04-1996
		PL 310932 A1	15-04-1996
		SK 126695 A3	05-06-1996
		TR 960308 A2	21-06-1996
		TW 420664 B	01-02-2001
		US 5767132 A	16-06-1998
		ZA 9508673 A	22-05-1996

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/09900

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D311/22

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 198 58 341 A (MERCK PATENT GMBH) 21. Juni 2000 (2000-06-21) das ganze Dokument ---	1-10
Y	J. F. W. MCOMIE: "Protective groups in organic chemistry" 1973 , PLENUM PUBLISHING COMPANY LTD , LONDON XP002183870 Seite 46 -Seite 61 ---	1-10
A	DE 26 11 910 A (BAYER AG) 22. September 1977 (1977-09-22) Seite 25, Zeile 3,20; Anspruch 1 ---	1-10
	-/--	

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] 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
23. November 2001	02/01/2002

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	Guspanova, J

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/09900

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 707 007 A (MERCK PATENT GMBH) 17. April 1996 (1996-04-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 3, Zeile 4-7; Anspruch 1; Beispiele 1,5 -----	1-10

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichu..., ...ie zur selben Patentfamilie gehören

Interna...ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/09900

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19858341	A	21-06-2000	DE	19858341 A1	21-06-2000
			AU	2094600 A	03-07-2000
			BR	9916188 A	04-09-2001
			WO	0035901 A1	22-06-2000
			EP	1140890 A1	10-10-2001
			NO	20012964 A	15-06-2001
DE 2611910	A	22-09-1977	DE	2611910 A1	22-09-1977
			AU	505176 B2	08-11-1979
			AU	1667476 A	16-02-1978
			CA	1097362 A1	10-03-1981
			CH	619701 A5	15-10-1980
			DK	355776 A	08-02-1977
			ES	450536 A1	16-11-1977
			FR	2320300 A1	04-03-1977
			GB	1506076 A	05-04-1978
			IT	1062656 B	20-10-1984
			JP	52019670 A	15-02-1977
			NL	7608777 A	09-02-1977
			SE	425736 B	01-11-1982
			SE	7608799 A	08-02-1977
			US	4479007 A	23-10-1984
			US	4415741 A	15-11-1983
EP 0707007	A	17-04-1996	EP	0707007 A1	17-04-1996
			EP	1123933 A1	16-08-2001
			AU	703637 B2	25-03-1999
			AU	3421895 A	26-04-1996
			BR	9504379 A	27-05-1997
			CA	2160447 A1	15-04-1996
			CN	1130180 A	04-09-1996
			CZ	9502661 A3	17-04-1996
			FI	954874 A	15-04-1996
			HU	75644 A2	28-05-1997
			JP	8225501 A	03-09-1996
			NO	954080 A	15-04-1996
			PL	310932 A1	15-04-1996
			SK	126695 A3	05-06-1996
			TR	960308 A2	21-06-1996
			TW	420664 B	01-02-2001
			US	5767132 A	16-06-1998
			ZA	9508673 A	22-05-1996