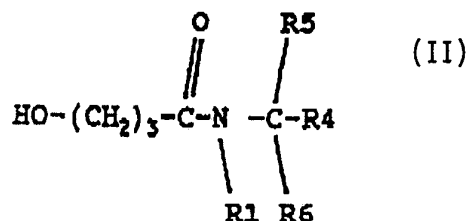
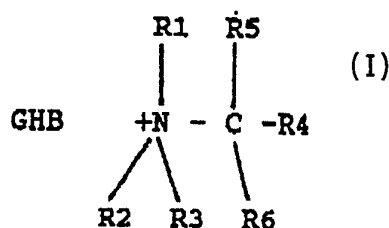


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07C 59/01, 235/08, 215/10 A61K 31/205, 31/16	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/19581 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. November 1992 (12.11.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/00336 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. April 1992 (27.04.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 13 984.4 29. April 1991 (29.04.91) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH [DE/DE]; Neue Bergstraße 3-7, D-6146 Alsbach-Hähnlein 1 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KÖHLER, Gernot [DE/DE]; KÖHLER, Anita [DE/DE]; Hochstraße 14, D-6146 Alsbach-Hähnlein 1 (DE). (74) Anwalt: ZINNGREBE, Horst; Saalbaustraße 11, D-6100 Darmstadt (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: 4-HYDROXY BUTYRIC ACID DERIVATIVES**(54) Bezeichnung:** DERIVATE DER 4-HYDROXY-BUTTERSÄURE**(57) Abstract**

The invention relates to water soluble derivatives of 4-hydroxy butyric acid (GHB) of the formulae (I) and (II), wherein R1, R2 and R3 represent H, CH₃, C₂H₅, CH₂OH-CH₂ or CH₂OH-CHOH-CH₂ residues, or form with the nitrogen a heterocycloalkane with 4 or 5 carbon atoms; R4 represents an alcohol or polyalcohol with 1 to 5 carbon atoms and 1 to 5 oxygen atoms and with a linear, branched or cyclic structure, and can be condensed with R1 to form a cyclic ether; and R5 and R6 independently of each other can be H or CH₂OH residues.

(57) Zusammenfassung

Wasserlösliche Derivate der 4-Hydroxy-Buttersäure (GHB) mit den Formeln (I) und (II), wobei R1, R2 und R3 H-, CH₃-, C₂H₅-, CH₂OH-CH₂- oder CH₂OH-CHOH-CH₂-Reste bedeuten oder mit dem Stickstoff ein Heterocycloalkan mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bilden, wobei ferner R4 ein Alkohol oder Polyalkohol mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Sauerstoffatomen von linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur ist und R1 und R4 zu einem cyclischen Ether miteinander kondensiert sein können, und R5 und R6 unabhängig voneinander H- oder CH₂-OH- sind.

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	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

- 1 -

BESCHREIBUNG

Derivate der 4-Hydroxy-Buttersäure

Die Erfindung betrifft wasserlösliche Derivate der 4-Hydroxy-Buttersäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmakologische Verwendung.

Die 4-Hydroxy-Buttersäure oder auch gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) ist seit vielen Jahren als Narkotikum allgemein in klinischer Anwendung. Als Pharmazeutikum ist diese Substanz ausschließlich in Form des Natrium-Salzes erhältlich und z.B. in Deutschland unter dem Warenzeichen SOMSANIT zugelassen. Alle experimentellen und klinischen Untersuchungen wurden ohne Ausnahme mit dem Natrium-Salz der GHB, der Säure selbst bzw. dem entsprechenden Lakton, durchgeführt.

ROBERTS und FRANKEL haben 1950 im Säugetierhirn gamma-Aminobuttersäure (GABA) nachgewiesen. Zwei Jahre später hat FLOREY die inhibierende Wirkung der GABA auf das Zentralnervensystem entdeckt, die zu den Symptomen des physiologischen Schlafes führt. ROBERTS und seine Mitarbeiter sowie ALBERS und SALVADOR haben 1958 mitgeteilt, daß gamma-Aminobuttersäure im Gehirn durch eine spezifische Transaminase in den Bernsteinsäurehalbaldehyd und dieser durch eine Dehydrogenase zu GHB reduziert wird.

Parenteral applizierte gamma-Aminobuttersäure vermag die Blut-Hirn-Schranke nicht zu passieren. LABORIT und Mitarbeiter, BESSMAN und FISHBEIN haben nach Derivaten gesucht, die auf hämatogenem Wege das Zentralnervensystem erreichen. Im Rahmen dieser

- 2 -

Untersuchungen haben LABORIT, JOUANY, GERARD und FABIAN 1960 erstmals über die narkotische Wirkung der 4-Hydroxybuttersäure berichtet.

Quantitative Studien von BESSMAN und FISHBEIN über die Verteilung der GHB und des korrespondierenden gamma-Butyrolactons im Organismus bestätigen, daß GHB ein physiologisches Stoffwechselprodukt des menschlichen Gehirns ist, wo dieser wahrscheinlich einzige Metabolit mit anaesthetischen Wirkungen eine Konzentration bis zu 0,3 mmol/g erreicht.

Pharmakologische Eigenschaften:

GHB löst bei einer Dosis von 35 bis etwa 90 mg/kg Körpergewicht eine hypnotische, bei Dosierungen über 100 mg/kg Körpergewicht eine narkotische Wirkung aus. Da Somsanit unterhalb 90 mg/kg Körpergewicht keine analgetischen Eigenschaften besitzt, muß es zur Erzielung einer ausreichenden Anaesthetie bei chirurgischen Eingriffen mit Analgetika, Neuroleptika oder mit einer unerschwelligen Barbiturat-Dosis kombiniert werden. Bei internen Indikationen hingegen (z.B. Schlaftherapie, Carcinom-Endzustand) läßt sich GHB auch als "Mononarkotikum" verwenden.

Die Untersuchungen von A.E. USPENSKIJ haben gezeigt, daß 4-hydroxybuttersaures Natrium die polysynaptischen Reflexe hemmt, während die monosynaptischen Reflexe unbeeinflusst bleiben, selbst bei Dosierungen bis zu 2 g/kg Katze.

Einige besondere Eigenschaften, die das GHB von anderen Anästhetika unterscheidet, sind erwähnenswert: der Lidreflex erlischt, die Augenlider erschlaffen, die

- 3 -

Augen bleiben jedoch häufig halb offen. Der Cornealreflex ist im allgemeinen erhalten. Das Einschlafen erfolgt langsam, das Erwachen relativ schnell. In Abhängigkeit von der Dosis beträgt die Wirkungszeit 1-2 Std. Die mit GHB erzielte Narkose gleicht nach den Untersuchungen von FISHBEIN und BESSMAN weitgehend dem physiologischen Schlaf. Im allgemeinen findet sich eine Vertiefung der Atmung mit Erhöhung der Amplitude und Abnahme der Atemfrequenz. Die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber einem Kohlensäurereiz bleibt erhalten. GHB wirkt selbst also nicht atemdepressiv, kann jedoch die atemdepressive Wirkung anderer Anaesthetika eventuell potenzieren.

In Ausnahmefällen tritt für eine kurze Zeitspanne, insbesondere während der Aufwachphase, eine typische periodische Atmung auf. Störungen des Säure-Basen-Haushaltes ließen sich in diesen Phasen jedoch nicht nachweisen, eine Normalisierung tritt nach kurzer Zeit ohne therapeutische Maßnahmen ein.

Nach Verabreichung von GHB ist häufiger ein Blutdruckanstieg zu beobachten. In den bisher vorliegenden Untersuchungen konnte auch bei Verwendung hoher Dosen keine direkte depressive Wirkung auf das Myokard nachgewiesen werden. Untersuchungen, die an Ratten erfolgten, ermöglichen eine Aussage über den Abbau des GHB im Organismus, 97 % des markierten Kohlenstoffs (C^{14}) ließen sich innerhalb von 2 Std. als CO_2 in der Ausatemluft nachweisen.

Zu erwähnen bleibt schließlich noch, daß der Elektrolythaushalt unter einer GHB-Narkose nicht wesentlich verändert wird. Es kommt lediglich zu einer Kaliumverschiebung vom extrazellulären in den

- 4 -

intrazellulären Flüssigkeitsraum. Diese Verschiebung erreicht jedoch nie ein bedrohliches Ausmaß.

Bedeutung der Erfindung:

Bezüglich der bisher beobachteten geringfügigen Nebenwirkungen war stets das Augenmerk auf die spezifische Wirkung der GHB gerichtet und das Kation Natrium blieb unberücksichtigt, da es lediglich als physiologischer Ladungsträger die Wasserlöslichkeit verbessert und der klinische Stellenwert als galenische Komponente gering eingestuft wurde.

Mit der zunehmenden Bedeutung der GHB auch bei geschlossenen Schädel-Hirn-Traumen, sowie im Bereich der oralen Anwendung zur Therapie des Alkoholentzugs, der Narkolepsie und als Schlafmittel kommt den Nebenwirkungen größere Bedeutung zu. Die kritischen Parameter sollen in Stichworten wie folgt skizziert werden:

bei i.v. Gabe:

- # intrakranieller Druckanstieg
- # Elektrolytverschiebung
- # cave Niereninsuffizienz
- # klonische Muskelzuckungen

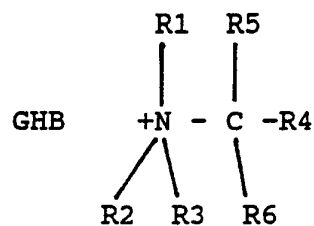
bei oraler Gabe:

- # Übelkeit
- # Geschmack
- # Diarrhoe
- # Compliance

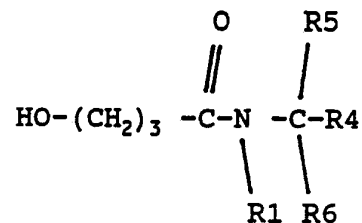
- 5 -

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Nebenwirkungen weiter zu reduzieren.

Dazu schlägt die Erfindung neue wasserlösliche Derivate der 4-Hydroxy-Buttersäure (GHB) mit verbesserten klinischen und pharmakologischen Eigenschaften mit der allgemeinen Formeln I und II vor.



I



II

R1, R2 und R3 können H-, CH₃-, C₂H₅-, CH₂OH-CH₂- oder CH₂OH-CHOH-CH₂-Reste bedeuten oder mit dem Stickstoff ein Heterocycloalkan mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bilden.

R4 ist ein Alkohol oder Polyalkohol mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Sauerstoffatomen von linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur. R1 und R4 können auch zu einem cyclischen Ether miteinander kondensiert sein. (Morpholin und Derivate)
R5 und R6 können unabhängig voneinander H- oder CH₂OH-sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet, beispielsweise die Wirksamkeit von Antibiotika weiter zu steigern.

Bevorzugte Beispiele der erfindungsgemäßen Salze sind in den Ansprüchen 2 bis 8 angegeben. Bevorzugte

- 6 -

Beispiele der erfindungsgemäßen Amide sind in den Ansprüchen 9 bis 14 genannt.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salze wird einer wässrigen Lösung von gamma-Butyrolacton ein Aminopolyalkohol der angegebenen Art zugegeben, die wässrige Lösung bis zur Einstellung ihres pH-Wertes auf etwa 7,5 schwach erwärmt und anschließend das Volumen der erhaltenen Lösung durch Wasserzugabe auf die gewünschte Konzentration von 4-Hydroxy-Buttersäure eingestellt.

Zur Herstellung der Amide der gamma-Hydroxybuttersäure läßt man gamma-Butyrolacton mit einem primären oder sekundären Aminoalkohol oder einem Morpholinderivat in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt einem niederen Alkohol bei Temperaturen zwischen 40°C und 120°C miteinander reagieren. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das gewünschte Amid erhalten.

Die erhaltenen wässrigen Lösungen der erfindungsgemäßen Salze und/oder Amide sind als parenterale Zubereitungsformen zur Narkose im Rahmen der Anästhesie, zur Schlafinduktion und im Rahmen der Langzeitsedierung wirksam und können als orale Zubereitungsformen bei der Therapie des Alkoholentzugs, der Kataplexie, der Narkolepsie oder des Symptomenkomplexes Schlafstörungen erfolgreich eingesetzt werden. Bei einer pharmakologischen Verwendung der erfindungsgemäßen Buttersäurederivate treten die oben angesprochenen, auf das Natrium im Na-Salz der GHB zurückführenden Nebenwirkungen im wesentlichen nicht mehr auf.

- 7 -

Beispiel 1:

1-Desoxy-1-methylamino-D-Gucitol 4-Hydroxybutyrat

500 ml (565 g, 6,56 Mol) gamma-Butyrolacton werden in 1,8 l Wasser gegeben. Zu der erhaltenen Lösung fügt man 1,28 kg (6,56 Mol) Methylglucamin hinzu. Nun wird 8 h lang auf 60°C erwärmt. Der pH-Wert sinkt dabei von anfänglich 11 auf 7,5. Nun wird das Volumen der erhaltenen Lösung durch Zugabe von Wasser (ca. 200 ml) auf 3,4 l eingestellt um eine Konzentration von 2 g gamma-Hydroxybuttersäure in 10 ml Lösung zu erreichen.

Beispiel 2:

Trishydroxymethyl-aminomethan-4-hydroxybutyrat

500 ml (565 g, 6,56 Mol) gamma-Butyrolacton werden in 1,8 l Wasser gegeben. Zu der erhaltenen Lösung fügt man 795 g (6,56 Mol) Trishydroxymethylmethylamin hinzu. Nun wird 8 h lang auf 60°C erwärmt. Der pH-Wert sinkt dabei von anfänglich 10,5 auf 7,5. Nun wird das Volumen der erhaltenen Lösung durch Zugabe von Wasser auf 3,4 l eingestellt um eine Konzentration von 2 g gamma-Hydroxybuttersäure in 10 ml Lösung zu erreichen.

Beispiel 3:

1-Desoxy-1-(N-4-hydroxybutyryl-N-methylamino)-D-Gucitol

500 ml (565 g, 6,56 Mol) gamma-Butyrolacton werden in 2,0 l Methanol gegeben. Zu der erhaltenen Lösung fügt man 1,28 kg (6,56 Mol) Methylglucamin hinzu. Nun wird 16 h lang unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die erhaltene Lösung wird zur Trockene eingeengt. Der dabei zunächst erhaltene farblose Sirup kristallisiert nach

- 8 -

einigen Tagen bei Raumtemperatur zu einem weißen Feststoff. (Schmp. 78°-79°C)

Beispiel 4:

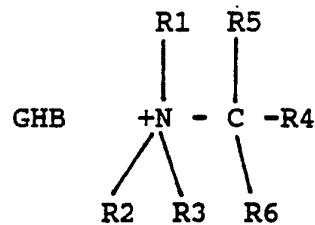
N-(2-Hydroxyethyl)-4-hydroxybutyramid

Zu einer Lösung von 88g gamma-Butyrolacton in 120ml wird eine Lösung von 61g Ethanolamin in 70 ml Methanol getropft. Es wird 8h unter Rückfluß erhitzt und anschließend zur Trockene eingeengt. Das erhaltene viskose Öl kristallisiert nach längerem stehen. Die Substanz wird aus Aceton umkristallisiert und im Vakuum getrocknet. (Weißer Feststoff Schmp. 55-56°C)

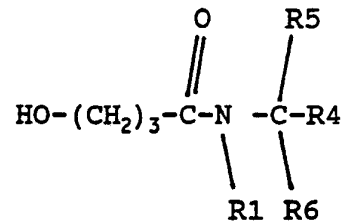
- 9 -

PATENTANSPRÜCHE

1. Wasserlösliche Derivate der 4-Hydroxy-Buttersäure (GHB) mit den Formeln I und II



I



II

wobei R1, R2 und R3 H-, CH₃-, C₂H₅-, CH₂OH-CH₂- oder CH₂OH-CHOH-CH₂-Reste bedeuten oder mit dem Stickstoff ein Heterocycloalkan mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bilden,

wobei ferner R4 ein Alkohol oder Polyalkohol mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Sauerstoffatomen von linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur ist und R1 und R4 zu einem cyclischen Ether miteinander kondensiert sein können, und

R5 und R6 unabhängig voneinander H- oder CH₂OH-sind.

2. 2-Desoxy-2-Methylaminoglucose 4-Hydroxybutyrat
3. 1-Methylaminopropandiol 4-Hydroxybutyrat
4. 2-Methylaminopropandiol 4-Hydroxybutyrat
5. 1-Methylaminobutantriol 4-Hydroxybutyrat

-10-

6. 2-Methylaminobutantriol 4-Hydroxybutyrat
7. 1-Desoxy-1-Methylamino-D-Glucitol 4-Hydroxybutyrat
8. Trishydroxymethylaminomethan 4-Hydroxybutyrat
9. 1-Desoxy-1-(N-4-hydroxybutyryl-N-methylamino)-D-Gucitol
10. N-2-Hydroxyethyl-4-hydroxybutyramid
11. N-2-Hydroxyethyl-N-methyl-4-hydroxybutyramid
12. N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-4-hydroxybutyramid
13. N-(1-hydroxymethyl-2-hydroxyethyl)-4-hydroxybutyramid
14. 4-Hydroxybuttersäuremorpholid
15. Herstellung der Salze nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zu einer wässrigen Lösung von gamma-Butyrolacton ein Aminoalkohol der angegebenen Art zugesetzt wird, die Lösung bis zum Erreichen ihres pH-Wertes von etwa 7,5 schwach erwärmt und anschließend durch Wasserzugabe auf die gewünschte Konzentration der gamma-Hydroxybuttersäure eingestellt wird.
16. Herstellung der Amide der gamma-Hydroxybuttersäure dadurch gekennzeichnet, daß man gamma-Butyrolacton mit einem primären oder sekundären Aminoalkohol oder ein Morpholinderivat in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt einem niederen Alkohol miteinander reagieren läßt.

- 11 -

17. Verwendung der Salze und/oder Amide nach einem der Ansprüche 1 bis 14 in wässrigen Lösungen als parenterale Zubereitungsform zur Narkose im Rahmen der Anästhesie.
18. Verwendung der Salze und/oder Amide nach einem der Ansprüche 1 bis 14 in wässrigen Lösungen als parenterale Zubereitungsform zur Schlafinduktion oder im Rahmen der Langzeitsedierung.
19. Verwendung der Salze und/oder Amide nach einem der Ansprüche 1 bis 14 als orale Zubereitungsform zur Therapie des Alkoholentzugs.
20. Verwendung der Salze und/oder Amide nach einem der Ansprüche 1 bis 14 als orale Zubereitungsform zur Therapie der Kataplexie oder der Narkolepsie.
21. Verwendung der Salze und/oder Amide nach einem der Ansprüche 1 bis 14 als orale Zubereitungsform zur Therapie des Symptomenkomplexes Schlafstörungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE92/00336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl.: ⁵ C07C59/01 C07C235/08 C07C215/10 A61K31/205 A61K31/16 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) Int.Cl. ⁵ C07C 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 practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4143159 (H. MÖLLER) 6 March 1979 see column 5; examples B1-B7 -----	1, 10, 12
X	US,A,4549010 (R.V. SPARER) 22 October 1985 see example 1 -----	1
A	S. BUDAVARI et al.: "The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", 11 edition, 1989, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, US, see page 1365, paragraph 8603 -----	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 27 July 1992 (27-07-92)		Date of mailing of the international search report 21 October 1992 (21-10-92)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9200336
SA 58766


This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/09/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4143159	06-03-79	DE-A- 2631284	26-01-78
		AT-B- 350731	11-06-79
		BE-A- 856683	11-01-78
		FR-A, B 2358138	10-02-78
		GB-A- 1525449	20-09-78
		JP-A- 53038637	08-04-78
		NL-A- 7706844	16-01-78

US-A- 4549010	22-10-85	None	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 92/00336

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGS-GEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 5 A 61 K 31/205	C 07 C 59/01 A 61 K 31/16	C 07 C 235/08 C 07 C 215/10
II. RECHERCHIERTER SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 5	C 07 C	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	US,A,4143159 (H. MÖLLER) 6. März 1979, siehe Spalte 5; Beispiele B1-B7 -----	1, 10, 12
X	US,A,4549010 (R.V. SPARER) 22. Oktober 1985, siehe Beispiel 1 -----	1
A	S. BUDAVARI et al.: "The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", 11. Auflage, 1989, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, US, siehe Seite 1365, Absatz 8603 -----	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"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</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
27-07-1992	21. 10. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	 Natalie Weinberg	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9200336
 SA 58766

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 28/09/92.
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 4143159	06-03-79	DE-A- 2631284	26-01-78
		AT-B- 350731	11-06-79
		BE-A- 856683	11-01-78
		FR-A, B 2358138	10-02-78
		GB-A- 1525449	20-09-78
		JP-A- 53038637	08-04-78
		NL-A- 7706844	16-01-78
US-A- 4549010	22-10-85	Keine	

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82