

(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
24. März 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/026135 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 265/32
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/010054
- (22) Internationales Anmeldedatum:
9. September 2004 (09.09.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 42 570.5 15. September 2003 (15.09.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): THOMAS, Chris-
tian [DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE).
BERWE, Mathias [DE/DE]; Im Eickelskamp 29, 58285
Gevelsberg (DE). STRAUB, Alexander [DE/DE];
Wotanstr. 13, 42117 Wuppertal (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, IT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.



WO 2005/026135 A1

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 4-(4-AMINOPHENYL)-3-MORPHOLINON

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-(4-AMINOPHENYL)-3-MORPHOLINON

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinon by reacting 4-(4-nitrophenyl)-3-morpholinon with hydrogen in the presence of a hydrogenation catalyst. The invention is characterised in that the reaction is carried out in an aliphatic alcohol.

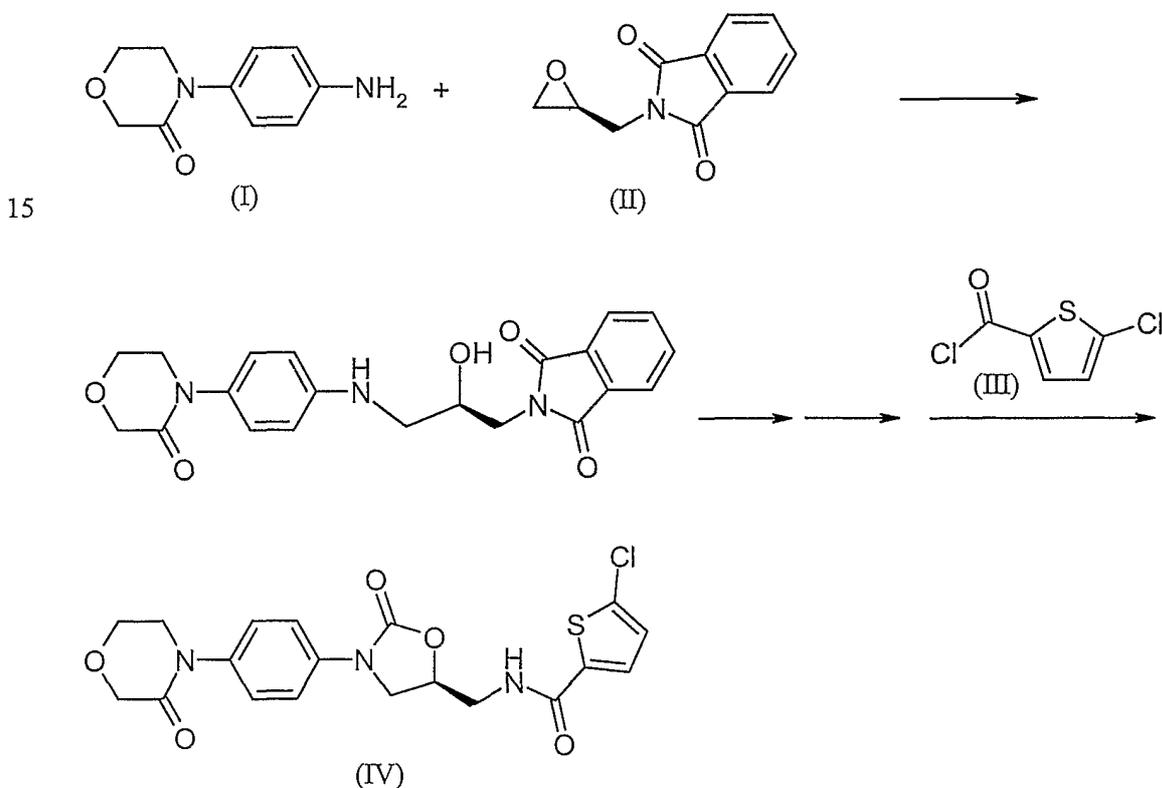
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon durch Umsetzung von 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem aliphatischen Alkohol erfolgt.

Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon durch Umsetzung von 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem aliphatischen Alkohol erfolgt.

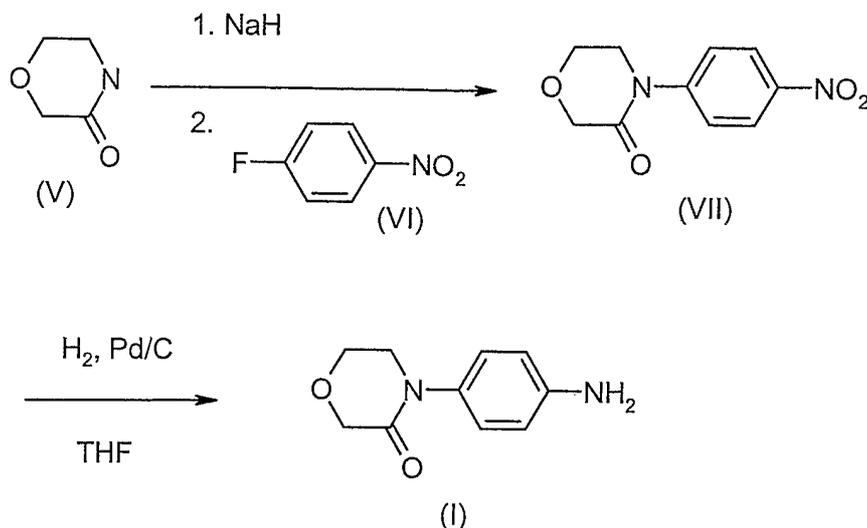
4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon ist ein zentrales Vorprodukt bei der Synthese von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid, einem Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa, der zur Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden kann (siehe hierzu WO-A 10 01/47919, deren Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Synthese von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid (IV) erfolgt gemäß WO-A 01/47919 ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I), 2-[2*S*]-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion (II) und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (III):



In WO-A 02/48099 ist 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon ebenfalls als Vorstufe für die Synthese von Wirkstoffen beschrieben, es findet sich dort aber keinerlei Hinweis auf die Herstellung dieser Verbindung.

Hingegen ist in WO-A 01/47919 auch eine Herstellungsmethode für 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I) beschrieben. Dabei wird zunächst Morpholin-3-on (V) mit Natriumhydrid deprotoniert und dann mit 4-Fluornitrobenzol (VI) zu 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon (VII) umgesetzt. Durch katalytische Hydrierung von (VII) mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel wird 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I) erhalten:



Allerdings ist die Ausbeute dieses Verfahrens mit 17,6 % d. Th. in der ersten und 37,6 % d. Th. in der zweiten Stufe unbefriedigend. Bei der zweiten Stufe, der Hydrierung der Nitrogruppe von (VII), ist diese niedrige Ausbeute sicherlich auch durch die drastischen Reaktionsbedingungen, nämlich acht Stunden Reaktionszeit bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar, begründet. Der hohe Druck erfordert überdies erheblichen apparativen Aufwand. Das entstandene Produkt muss außerdem noch durch Kristallisation gereinigt werden. Diese Nachteile erschweren insbesondere die Umsetzung in größerem Maßstab.

Daraus ergibt sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I) bereitzustellen, das insbesondere für die Herstellung größerer Mengen geeignet ist.

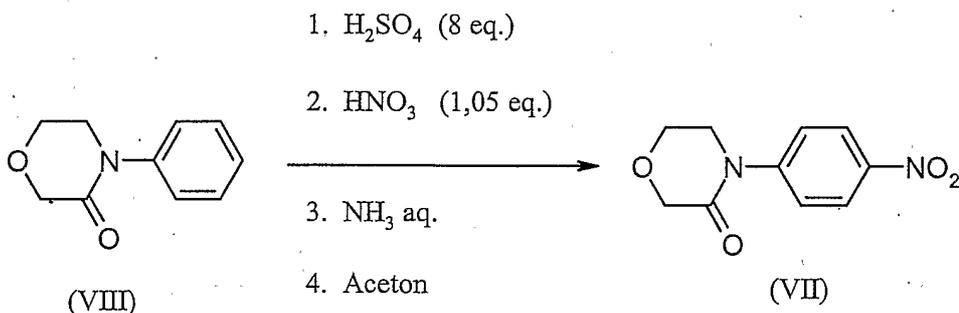
Überraschend wurde nun gefunden, dass man die Umsetzung von 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon (VII) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, vorzugsweise Palladium auf Aktivkohle (5 %-ig), in aliphatischen Alkoholen, vorzugsweise in Alkoholen mit 1 bis 4 C-Atomen wie Methanol, Ethanol oder n-Butanol, durchführen kann. Besonders bevorzugt findet die Umsetzung in Ethanol in Lösung oder in Suspension statt. Durch die Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, vorzugsweise 75 bis 85°C, und einem Wasserstoffdruck von 2 bis 10 bar, vorzugsweise 4,5 bis 5,5 bar, kann die Reaktionszeit deutlich gesenkt werden. In der Regel ist die Umsetzung bereits nach etwa einer Stunde beendet. Diese

milden Reaktionsbedingungen führen dazu, dass das Produkt (I) in hervorragender Ausbeute und in hoher Reinheit erhalten wird.

Im Fall von Ethanol als Lösungsmittel wird das Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung lediglich mit Wasser und Ethanol versetzt und der Katalysator bei 40°C von der Produktlösung abfiltriert. Durch Einengen des Filtrats im Vakuum wird 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I) isoliert. Bei der Verwendung anderer Lösungsmittel werden die Aufarbeitungsbedingungen entsprechend angepasst.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das produktthaltige Filtrat direkt weiter umgesetzt, ohne dass 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I) in Substanz isoliert wird.

10 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon (VII) wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung, anders als in WO-A 01/47919 beschrieben, durch Nitrierung von 4-Phenyl-3-morpholinon (VIII) hergestellt.



Hierbei wird 4-Phenyl-3-morpholinon (VIII) bei 5 bis 15°C Innentemperatur portionsweise zu 7 bis 8 Äquivalenten konzentrierter Schwefelsäure zugegeben und anschließend ca. 30 Minuten bei 25°C nachgerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei -10 bis 0°C mit 0,9 bis 1,2 Äquivalenten 65 %-iger Salpetersäure versetzt. Hierbei werden, wie bei Nitrierungen häufig, neben dem gewünschten para-Isomer auch die unerwünschten ortho- und meta-Isomeren gebildet. Zur Aufarbeitung werden bei 5 bis 15°C Wasser und 25 %-ige wässrige Ammoniaklösung zum Reaktionsgemisch zugegeben, bis ein pH-Wert von 7 bis 7,5 erreicht ist.

20 Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich das gewünschte para-Isomer (VII) nach Zugabe von Aceton und Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 40°C selektiv in der organischen Phase löst und auf diese Weise einfach und vorteilhaft durch Extraktion abgetrennt werden kann.

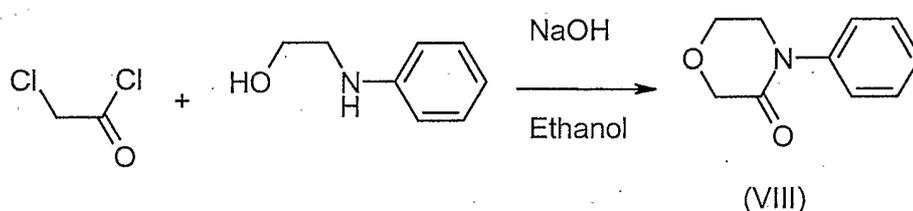
Beim Einengen der organischen Phase kristallisiert das Produkt (VII) aus dem Aceton/Wasser-Gemisch aus und kann so isoliert werden.

Für die Herstellung von 4-Phenyl-3-morpholinon (VIII) sind in der Literatur verschiedene Synthesen beschrieben:

Gemäß US 3,092,630 werden 1,4-Dioxan-2-on und Anilin in einem Autoklaven bei 340°C umgesetzt, wobei eine gewisse, nicht näher ausgeführte Menge an (VIII) erhalten wird.

- 5 In J. Heterocycl. Chem. 2000, 37, 109 - 110 wird die Herstellung von (VIII) durch Phasentransferkatalysierte Oxidation von 4-Phenylmorpholin mit Kaliumpermanganat beschrieben. Als weiteres Reaktionsprodukt entsteht hier aber leichtentzündlicher Braunstein. Darüber hinaus beträgt die Ausbeute lediglich 45 % d. Th. und die Reaktion ist nur schwer in größerem Maßstab durchzuführen.
- 10 Die Umsetzung von 2-Chloroessigsäureethylester mit 2-Anilinoethanol ist in Bull. Soc. Chim. France 1956, 1210 - 1212 sowie in Zhurnal Organicheskoi Khimii 1970, 6, 1305 - 1308 [CA 73:66523] beschrieben. Allerdings erfolgt hier die Deprotonierung mit Natrium in Toluol bzw. Benzol.

Die im Stand der Technik beschriebenen drastischen Reaktionsbedingungen oder technisch aufwendig handzuhabenden Reaktionsbedingungen, Reagenzien oder Lösungsmittel können vermieden werden, indem erfindungsgemäß 4-Phenyl-3-morpholinon (VIII) durch Umsetzung von Chloracetylchlorid mit 2-Anilinoethanol hergestellt wird.



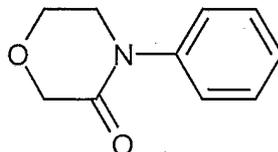
Dieses Verfahren ist insbesondere auch in technischem Maßstab gut anwendbar. Hierbei wird 2-Anilinoethanol in wässriger alkoholischer, vorzugsweise ethanolischer Lösung vorgelegt. 2,5 bis 3,5 Äquivalente Chloracetylchlorid und 4 bis 8, vorzugsweise 5 bis 7 Äquivalente Base werden gleichzeitig zudosiert. Als Base werden wässrige Alkali- oder Erdalkalihydroxidlösungen, vorzugsweise Natriumhydroxid- oder Kaliumhydroxidlösungen, insbesondere wässrige Natronlauge verwendet. Die Zugabe erfolgt bei einer Innentemperatur der Reaktionslösung von 30 bis 50°C, vorzugsweise von 35 bis 45°C. Außerdem wird die Geschwindigkeit der Zugabe so eingestellt, dass der pH-Wert der Reaktionslösung zwischen 10 und 13,5, vorzugsweise zwischen 12 und 12,5 liegt.

Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf 0 bis 10°C kristallisiert das Produkt (VIII) aus und kann durch Filtration und Waschen mit kaltem Wasser in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten werden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist erfindungsgemäß hergestelltes 4-(4-
5 Aminophenyl)-3-morpholinon.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von erfindungsgemäß hergestelltem 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon zur Herstellung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid (IV).

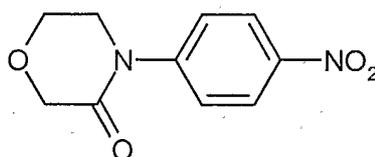
Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf
10 welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Synthese von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I)**1. Schritt: 4-Phenyl-3-morpholinon (VIII)**

In einem 26 Liter-Kessel werden bei Raumtemperatur 1,65 kg (12,0 mol) 2-Anilinoethanol in 1,53
5 l Ethanol gelöst und anschließend unter Rühren mit 4,58 l Wasser versetzt. Die Lösung wird auf
38°C erwärmt. Dann werden gleichzeitig 4,07 kg (3,0 Äquivalente) Chloracetylchlorid und 6,60 kg
45 %-ige Natronlauge (6,2 Äquivalente) innerhalb von 60 bis 80 Minuten bei einer Innentempera-
tur von 38 bis 43°C zugegeben, so dass der pH-Wert zwischen 12 und 12,5 gehalten wird. Es wird
10 Minuten bei einem pH-Wert von 12 bis 12,5 nachgerührt, dann auf 2°C abgekühlt und 30
10 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und zweimal
mit je 3,3 kg 2°C kaltem entsalzten Wasser nachgewaschen. Das Feuchtprodukt wird bei 50°C im
Vakuum bis zur Massekonstanz getrocknet.

Ausbeute: 1700 g (80 % d. Th.) eines weißen Feststoffs.

Schmelzpunkt: 114°C.

15 2. Schritt: 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon (VII)

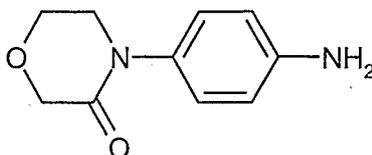
In einem 2 Liter-Kolben werden 177 g (1,0 mol) 4-Phenyl-3-morpholinon (VIII) bei 10°C Innen-
temperatur in vier Portionen in 728 g (7,4 Äquivalente) konzentrierte Schwefelsäure eingetragen.
Danach wird auf 25°C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Lösung
20 wird auf -5°C abgekühlt und innerhalb einer Stunde mit 101,8 g (1,05 Äquivalente) 65 %-iger
Salpetersäure versetzt. Es wird eine Stunde bei -5°C nachgerührt. In diese Lösung werden bei
10°C 1300 ml entsalztes Wasser zudosiert. Anschließend wird ebenfalls bei 10°C mit 25 %-iger
wässriger Ammoniaklösung ein pH-Wert von 7,4 eingestellt. Die Suspension wird mit 2000 g
Aceton versetzt und auf 40°C erwärmt. Dabei geht das Produkt in Lösung, so dass die Phasen
25 getrennt werden können. Von der organischen Phase werden bei Normaldruck 1500 g Ace-

ton/Wasser-Gemisch abdestilliert, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension wird auf 10°C abgekühlt, 30 Minuten nachgerührt und das Produkt isoliert. Das Feuchtprodukt wird mit 320 g kaltem Aceton gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 157 g (70 % d. Th.) eines weißen Feststoffs.

5 Schmelzpunkt: 152°C.

3. Schritt: 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (I)



60 g (0,27 mol) 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon (VII) werden in 480 g Ethanol suspendiert, mit 3 g Palladium auf Aktivkohle (5 %-ig) versetzt und bei 80°C für eine Stunde mit 5 bar Wasserstoff
10 beaufschlagt. Nach beendiger Hydrierung wird die Suspension mit 80 g Ethanol und 270 g Wasser versetzt, auf 40°C erwärmt und der Katalysator abfiltriert. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der zurückbleibende Feststoff im Vakuum bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 48,4 g (93 % d. Th.) eines weißen bis leicht rötlich gefärbten Feststoffs.

Schmelzpunkt: 171 °C.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon durch Umsetzung von 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem aliphatischen Alkohol erfolgt.
5
2. Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der aliphatische Alkohol Ethanol ist.
3. Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das produktthaltige Filtrat direkt weiter umgesetzt wird.
- 10 4. Verfahren zur Herstellung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon durch Nitrierung von 4-Phenyl-3-morpholinon hergestellt wird.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Aufarbeitung des durch Nitrierung hergestellten 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinons durch Extraktion mit Aceton erfolgt.
15
6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das 4-(4-Nitrophenyl)-3-morpholinon nach der Extraktion durch Kristallisation aus einem Aceton/Wasser-Gemisch isoliert wird.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass 4-Phenyl-3-morpholinon durch Umsetzung von 2-Anilinoethanol mit Chloracetylchlorid hergestellt wird.
20
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Chloracetylchlorid und Base gleichzeitig zudosiert werden.
9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Base wässrige Natronlauge ist.
25
10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zugabe von Chloracetylchlorid und Natronlauge bei einer Innentemperatur von 35 bis 45°C und unter Aufrechterhaltung eines pH-Werts der Reaktionslösung zwischen 12 und 12,5 erfolgt.
11. 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon, hergestellt gemäß Anspruch 1.

12. Verwendung von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon, hergestellt gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D265/32

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE (DE)) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application pages 55-57	1-10
X	example 44	11, 12
A	WO 02/064575 A1 (BAYER AG, GERMANY) 22 August 2002 (2002-08-22) example 1	1-10
X		11
A	WO 03/000256 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 3 January 2003 (2003-01-03) pages 41-43	1-10
X	example 44	11, 12
	----- -/--	

Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 20 December 2004	Date of mailing of the international search report 28/12/2004
--	---

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 <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Zellner, A</p>
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010054

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004/101553 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 25 November 2004 (2004-11-25) pages 105-106; example 35iii -----	1-12
E	WO 2004/101556 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 25 November 2004 (2004-11-25) page 102; example 47iii -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010054

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1	05-07-2001
			AU 775126 B2	15-07-2004
			AU 2841401 A	09-07-2001
			BG 106825 A	28-02-2003
			BR 0017050 A	05-11-2002
			CA 2396561 A1	05-07-2001
			CN 1434822 T	06-08-2003
			CZ 20022202 A3	13-11-2002
			EE 200200341 A	15-10-2003
			WO 0147919 A1	05-07-2001
			EP 1261606 A1	04-12-2002
			HU 0203902 A2	28-03-2003
			JP 2003519141 T	17-06-2003
			MA 25646 A1	31-12-2002
			MX PA02006241 A	28-01-2003
			NO 20023043 A	14-08-2002
			PL 355665 A1	04-05-2004
			SK 9082002 A3	01-04-2003
			TR 200201636 T2	21-10-2002
			TR 200401314 T2	23-08-2004
			US 2003153610 A1	14-08-2003
ZA 200204188 A	27-05-2003			
WO 02064575	A1	22-08-2002	DE 10105989 A1	14-08-2002
			CA 2437587 A1	22-08-2002
			EP 1366029 A1	03-12-2003
			JP 2004521905 T	22-07-2004
WO 03000256	A1	03-01-2003	DE 10129725 A1	02-01-2003
			BR 0210941 A	08-06-2004
			CA 2451258 A1	03-01-2003
			CZ 20033451 A3	17-03-2004
			EE 200400020 A	15-04-2004
			EP 1411932 A1	28-04-2004
			HU 0400240 A2	30-08-2004
			JP 2004534083 T	11-11-2004
			US 2004242660 A1	02-12-2004
WO 2004101553	A1	25-11-2004	EP 1479676 A1	24-11-2004
WO 2004101556	A1	25-11-2004	EP 1479675 A1	24-11-2004
			US 2004235824 A1	25-11-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010054

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D265/32

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE (DE)) 5. Juli 2001 (2001-07-05) in der Anmeldung erwähnt Seiten 55-57	1-10
X	Beispiel 44	11, 12
A	WO 02/064575 A1 (BAYER AG, GERMANY) 22. August 2002 (2002-08-22) Beispiel 1	1-10
X		11
A	WO 03/000256 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, GERMANY) 3. Januar 2003 (2003-01-03) Seiten 41-43	1-10
X	Beispiel 44	11, 12
	----- -/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Dezember 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zellner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010054

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 2004/101553 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 25. November 2004 (2004-11-25) Seiten 105-106; Beispiel 35iii -----	1-12
E	WO 2004/101556 A1 (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, GERMANY) 25. November 2004 (2004-11-25) Seite 102; Beispiel 47iii -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010054

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 05-07-2001
			AU 775126 B2 15-07-2004
			AU 2841401 A 09-07-2001
			BG 106825 A 28-02-2003
			BR 0017050 A 05-11-2002
			CA 2396561 A1 05-07-2001
			CN 1434822 T 06-08-2003
			CZ 20022202 A3 13-11-2002
			EE 200200341 A 15-10-2003
			WO 0147919 A1 05-07-2001
			EP 1261606 A1 04-12-2002
			HU 0203902 A2 28-03-2003
			JP 2003519141 T 17-06-2003
			MA 25646 A1 31-12-2002
			MX PA02006241 A 28-01-2003
			NO 20023043 A 14-08-2002
			PL 355665 A1 04-05-2004
			SK 9082002 A3 01-04-2003
			TR 200201636 T2 21-10-2002
			TR 200401314 T2 23-08-2004
			US 2003153610 A1 14-08-2003
			ZA 200204188 A 27-05-2003
			WO 02064575
CA 2437587 A1 22-08-2002			
EP 1366029 A1 03-12-2003			
JP 2004521905 T 22-07-2004			
WO 03000256	A1	03-01-2003	DE 10129725 A1 02-01-2003
			BR 0210941 A 08-06-2004
			CA 2451258 A1 03-01-2003
			CZ 20033451 A3 17-03-2004
			EE 200400020 A 15-04-2004
			EP 1411932 A1 28-04-2004
			HU 0400240 A2 30-08-2004
			JP 2004534083 T 11-11-2004
			US 2004242660 A1 02-12-2004
WO 2004101553	A1	25-11-2004	EP 1479676 A1 24-11-2004
WO 2004101556	A1	25-11-2004	EP 1479675 A1 24-11-2004
			US 2004235824 A1 25-11-2004