

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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07D 471/04, C07B 57/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/58532</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. November 1999 (18.11.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02860</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 28. April 1999 (28.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 21 039.6 11. Mai 1998 (11.05.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEY, Peter [DE/DE]; Am Eickhof 23, D-42111 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (S,S)-BENZYL-2,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NONANE</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (S,S)-BENZYL-2,8-DIAZABICYCLO[4.3.0]NONAN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for producing (S,S)-8-benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan.</p>		

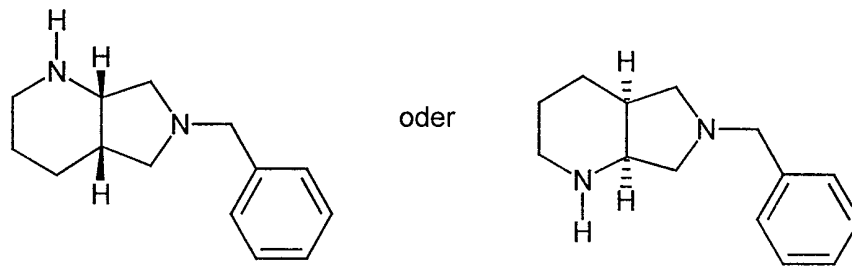
### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

### Verfahren zur Herstellung von (S,S)-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (S,S)-8-Benzyl-  
 5 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan [(S,S)-Benzylpyrrolopiperidin] der Formel



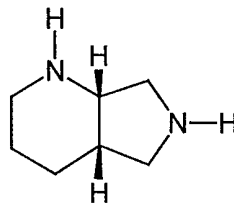
(S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan  
 (unterschiedliche Ansichten)

10

im folgenden auch als (S,S)-Benzylpyrrolopiperidin bezeichnet, durch Enantiomeren-  
 trennung eines Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan und  
 (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan. (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-

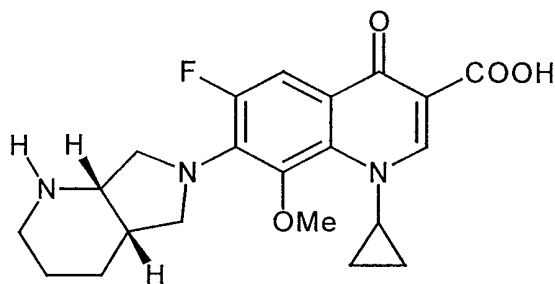
15

[4.3.0]nonan stellt ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung des (S,S)-2,8-  
 diazabicyclo[4.3.0]nonan dar:



20

das seinerseits für die Herstellung des Antibiotikums Moxifloxacin (INN) verwendet  
 wird:



1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinoloncarbonsäure (Moxifloxacin).

5 In der EP-A-0 350 733 ist die Herstellung des racemischen *cis*-(S,S/R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans beschrieben.

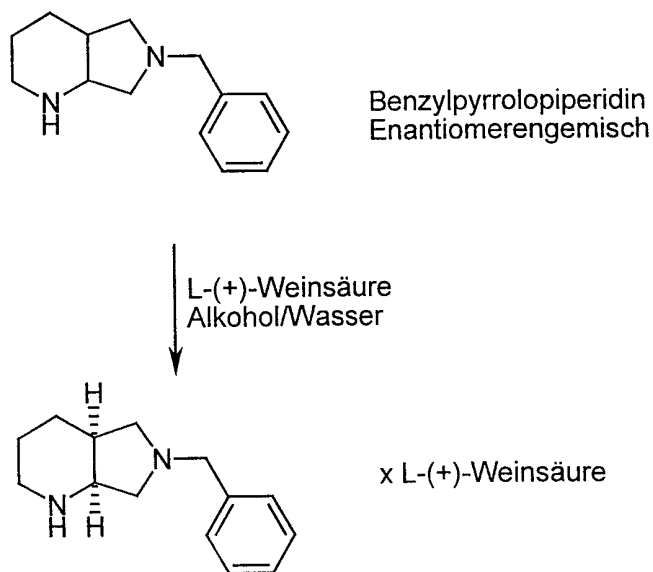
Die EP-A-0 550 903 beschreibt verschiedene Verfahren zur Enantiomertrennung des racemischen *cis*-(S,S/R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans mit D-(-)- bzw. L-(+)-Weinsäure (Beispiel A). Diese Verfahren werden in Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel durchgeführt, worin das Racemat gelöst wird. So fällt z.B. gemäß Methode V nach Zugabe einer Lösung von 0,5 Äquivalenten L-(+)-Weinsäure in DMF zu einer Lösung von einem Äquivalent des *cis*-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Racemats in DMF das (R,R)-Benzylpyrroloperidin-L-Tartrat aus. In einem zweiten Schritt wird durch weitere Zugabe von 0,5 Äquivalenten L-(+)-Weinsäure das gewünschte (S,S)-Benzylpyrroloperidin-L-(+)-Tartrat ausgefällt, anschließend aus Ethanol/Wasser reinkristallisiert. Das Tartrat wird schließlich mit Basen in das freie Amin überführt. Dieses Verfahren ist jedoch im Hinblick auf die vorliegende Aufgabenstellung nachteilig, da es die vorherige Abtrennung des nicht gewünschten R,R-Enantiomers, d.h. eine zusätzliche Operation erfordert. Die Methode I Beispiels A der EP-A-0 550 903 beschreibt ein Verfahren zur Enantiomertrennung des racemischen *cis*-(S,S/R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonans mit D-(-)-Weinsäure in DMF. Zwar wird hier das S,S-Enantiomer zuerst ausgefällt, eine Anwendung dieses Verfahrens im industriellen Maßstab verbietet sich jedoch aufgrund des hohen Preises der unnatürlichen D-(-)-Weinsäure.

Das in den Verfahren zur Enantiomerentrennung der EP-A-0 550 903 verwendete Lösungsmittel DMF weist jedoch verschiedene Nachteile auf. Gemäß Römpp Lexikon Chemie Version 1.3, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1997, Stichwort „Dimethylformamid“, wird DMF leicht durch die Haut resorbiert, wirkt  
5 stark haut- und schleimhautreizend und Leber- und Nierenschäden sind möglich. Der MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) beträgt daher nur 10 ppm, was besondere Schutzmaßnahmen erfordert, die zu erhöhten Herstellungskosten führen.

Daher bestand der Wunsch nach einem Verfahren zur Herstellung des (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, daß den Einsatz problematischer Lösungsmittel  
10 vermeidet. Des weiteren sollte ein solches Verfahren möglichst hohe Ausbeuten ergeben, um Substanzverluste zu vermeiden und möglichst wenig Stufen aufweisen.

Dem Erfinder gelang es aufgrund intensiver Untersuchungen überraschend ein neues  
15 Verfahren zur Herstellung von (S,S)-Benzylpyrrolpiperidin zu entwickeln, mit dem die Enantiomerentrennung eines Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan in hohen Ausbeuten in unbedenklichen Lösungsmitteln gelingt.

20 Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, das die Umsetzung eines Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan mit L-(+)-Weinsäure in einem Alkohol/Wasser-Gemisch umfaßt:



Das erfindungsgemäß eingesetzte Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-  
 [4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan umfaßt beliebige  
 5 Mischungen des S,S- und R,R-Enantiomers. Bevorzugt beträgt das Verhältnis S,S-  
 zum R,R-Isomeren von 99 : 1 bis 40 : 60, besonders bevorzugt 99 : 1 bis 50 : 50 ganz  
 besonders bevorzugt 99 : 1 bis 60 : 40 (bezogen auf die molaren Mengen).

Das im Verfahren der Erfindung verwendete Alkohol/Wasser-Lösungsmittel-Ge-  
 10 misch, in dem die Bildung des (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-(+)-  
 tartrats durchgeführt wird, ist zweckmäßig ein Lösungsmittelmischung, die min-  
 destens 40 Volumen-%, bevorzugt mindestens 50 Volumen-% einer Mischung von  
 mindestens einem Alkohol und Wasser, bezogen auf das Gesamtvolumen des einge-  
 setzten Lösungsmittels enthält.

15

In dem erfindungsgemäß verwendeten Alkohol/Wasser-Lösungsmittel-Gemisch  
 können neben Alkohol und Wasser weitere Lösungsmittel in einer Menge von bis zu  
 60 Vol.-%, bevorzugt bis zu 50 Vol.-% vorhanden sein.

Das Volumen-Verhältnis Alkohol zu Wasser liegt zweckmäßig in einem Bereich von 4:1 bis 20:1, bevorzugt in einem Volumen-Verhältnis von etwa 5 (Alkohol) zu 1 (Wasser).

- 5 Die erfindungsgemäß im Lösungsmittelgemisch verwendeten Alkohole sind bevorzugt ein oder mehrere aliphatische, geradkettige oder verzweigt-kettige, primäre, sekundäre oder tertiäre (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkohole. Diese werden beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, sek-Butanol, iso-Butanol, Isoamylalkohol und Octanol. Bevorzugt ist die Verwendung
- 10 von n-, sek- oder iso-Butanol und Ethanol. Ganz besonders bevorzugt sind n-Butanol, iso-Butanol und Ethanol.

- Lösungsmittel, die in dem erfindungsgemäß verwendeten Alkohol/Wasser-Lösungsmittel-Gemisch neben Alkohol und Wasser als weitere Lösungsmittel mit bis zu 60
- 15 Vol.-% (bezogen auf die Gesamtlösungsmittelmenge), bevorzugt bis zu 50 Vol.-% vorliegen können, werden beispielsweise ausgewählt aus Toluol, Xylol, Cyclohexan, Essigester, Methyl-tert.-butylether etc., wobei Toluol bevorzugt ist. Im Hinblick auf eine der oben beschriebenen Aufgabenstellungen der vorliegenden Erfindung sollten dabei wesentliche Mengen ökologisch bedenklicher Lösungsmittel, wie z.B. DMF
- 20 ausgeschlossen sein und sind bevorzugt nicht vorhanden.

- Wenn das Verhältnis vom S,S- zum R,R-Isomeren im erfindungsgemäß eingesetzten Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-
- 25 diazabicyclo[4.3.0]nonan von 99 : 1 bis 60 : 40 (bezogen auf die molaren Mengen) beträgt, ist die Verwendung von Ethanol als Alkohol bevorzugt. Besonders bevorzugt wird dabei ein Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemisch, daß nur Ethanol und Wasser, zweckmäßig in einem Volumenverhältnis von 75 : 25 bis 95 : 5, bevorzugt 80 : 20 bis 85 : 15 enthält.

- 30 Wenn das Verhältnis vom S,S- zum R,R-Isomeren im erfindungsgemäß eingesetzten Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-

diazabicyclo[4.3.0]nonan etwa 50 : 50 (bezogen auf die molaren Mengen) beträgt, d.h., daß praktisch das racemische Gemisch verwendet wird, ist die Verwendung von Butanol als Alkohol bevorzugt. Besonders bevorzugt wird dabei ein Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemisch, daß aus Butanol (n-Butanol, sek.-Butanol oder iso-Butanol) und Wasser, zweckmäßig in einem Volumenverhältnis Butanol : Wasser von 4:1 bis 20:1, bevorzugt in einem Volumen-Verhältnis von etwa 5:1, wahlweise unter Zusatz von bis zu 60 Vol.-% Toluol besteht. Ganz besonders bevorzugt ist dabei ein Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemisch, daß nur aus Butanol (n-Butanol, sek.-Butanol oder iso-Butanol) und Wasser, zweckmäßig in einem Volumenverhältnis Butanol : Wasser von 4:1 bis 20:1, bevorzugt in einem Volumen-Verhältnis von etwa 5 zu 1 besteht. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann das erfindungsgemäß eingesetzte Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, das ein Verhältnis vom S,S- zum R,R-Isomeren von etwa 50 : 50 (bezogen auf die molaren Mengen) aufweist, in einem aus Ethanol, Toluol und Wasser bestehenden Lösungsmittelgemisch umgesetzt werden, das mindestens 40 Vol.-% und maximal 60 Vol.-% Toluol enthält.

Die Lösemittelvolumen liegen für die Tartratherstellung zweckmäßig im Bereich von 2 - 8 Liter des erfindungsgemäß verwendeten Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemischs bezogen auf 1 kg des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, bevorzugt bei 2 bis 4 Liter, besonders bevorzugt bei etwa 3 Liter pro 1 kg des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan.

Die L-(+)-Weinsäure wird im allgemeinen im Falle der Verwendung von racemischem Benzylpyrrolpiperidin als Einsatzmaterial zweckmäßig in einer Menge von 0,4 Äquivalenten bis 1 Äquivalent, bevorzugt mit 0,7 bis 0,85 Äquivalenten bezogen auf 1 Äquivalent des racemischen Benzylpyrrolpiperidins eingesetzt.



Im Falle der Verwendung eines Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan im molaren Verhältnis von 99 : 1 zu 60 : 40 und bevorzugt bei Verwendung von Ethanol als Alkohol wird L-(+)-Weinsäure zweckmäßig in einer Menge von 0,8 Äquivalenten bis 1 Äquivalent, bevorzugt mit 0,9 bis 1 Äquivalent bezogen auf 1 Äquivalent des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan eingesetzt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan im Alkohol gelöst und eine Lösung der L-(+)-Weinsäure in Wasser hinzugegeben. Wahlweise kann das Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan auch in einer Mischung des Alkohols und des weiteren Lösungsmittels gelöst werden und dann eine Lösung der L-(+)-Weinsäure in Wasser hinzugegeben werden. Es ist auch möglich andere Dosierungsformen bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zu wählen, wie z.B. die Zugabe fester L-(+)-Weinsäure zu einer Lösung des Enantiomergemisches in dem Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemischs oder das Zusammengeben einer Lösung des Enantiomergemisches in einem Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemisch und einer Lösung der L-(+)-Weinsäure in einem Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemisch.

Die Reaktionstemperaturen liegen im Fall der Tartratherstellung in Abhängigkeit von der Wahl des Alkohol/Wasser-Lösungsmittel-Gemisches, in einem Bereich von 20°C bis 110°C, bevorzugt von 45°C bis 100°C.

Die Dauer der Umsetzung liegt zweckmäßig zwischen 1 Minute und 1 Stunde bevorzugt zwischen 5 Minuten und 20 Minuten.

Bevorzugt erfolgt nach der Umsetzung des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit der L-(+)-

Weinsäure eine Animpfung mit (S,S)-Benzylpyrrolpiperidin-L-(+)-tartrat, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 110°C, besonders bevorzugt bei 40°C bis 60°C. Unter diesen Bedingungen findet bereits die Kristallisation des (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrates statt. Zur Vervollständigung der Kristallisation wird abhängig vom gegebenen Lösungsmittelgemisch und der Konzentration des gebildeten Tartrates zweckmäßig in einem Temperaturbereich von 0 bis 30°C, bevorzugt bei Raumtemperatur (25°C) nachgeführt.

In einer weiteren Ausführungsform kann das bei der Umsetzung des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit L-(+)-Weinsäure hergestellte (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat durch Umkristallisieren aus einem Alkohol/Wasser-Gemisch weiter gereinigt werden. Der Alkohol ist dabei bevorzugt mindestens ein aliphatischer Alkohol, der besonders bevorzugt aus n-, sek-, iso-Butanol und Ethanol ausgewählt wird.

Das Volumen-Verhältnis Alkohol zu Wasser im Falle der Umkristallisation liegt bevorzugt in einem Bereich von 95:5 bis 80:20.

Das Volumen-Verhältnis Alkohol zu Wasser im Fall der Umkristallisation liegt für Ethanol bevorzugt in einem Bereich von 95:5 bis 80:20 besonders bevorzugt bei etwa 85 zu 15, sowie für Butanol bevorzugt in einem Bereich von 4:1 bis 20:1, besonders bevorzugt in einem Bereich von 5:1 bis 10:1.

Die Lösemittelvolumen für die Umkristallisation liegen zweckmäßig im Bereich von etwa 2 bis 12 Liter, bevorzugt 2,5 bis 11, besonders bevorzugt 4 bis 9 Liter Alkohol/Wasser, für Ethanol bevorzugt 2,5 bis 11 Liter Ethanol/Wasser bzw. für Butanol bevorzugt 7-12 Liter Butanol/Wasser, jeweils auf 1 kg (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat. Besonders bevorzugt sind 4-6 Liter Ethanol/Wasser bzw. 8-9 Liter Butanol/Wasser auf 1 kg (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat.

Die Temperaturen liegen für den Lösungsvorgang bei der Umkristallisation in Abhängigkeit von der Wahl des Gemisches Alkohol/Wasser in einem Bereich von 70°C bis 120°C, bevorzugt bei 78°C bis 100°C.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform wird bei der Umkristallisation mit (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat zweckmäßig in einem Temperaturbereich von 70°C bis 120°C, bevorzugt bei 80°C bis 90°C angeimpft.

10

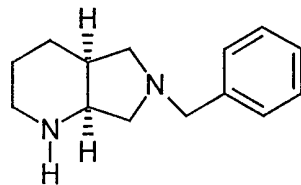
Das bei der erfindungsgemäß durchgeführten Reaktion erhaltene (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat wird ggf. nach Umkristallisation in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit Base(n) in das freie (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan überführt (s. z.B. EP-A-0550903, Beispiel A, Methode 1). Aus diesem kann dann z.B. durch Hydrierung in an sich bekannter Weise das

15

(S,S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan erhalten werden (s. z.B. EP-A-0 350 733, Beispiel K).

**Beispiel 1**

(S,S)-Benzylpyrroloperidin-Tartrat



x L-(+)-Weinsäure

5

10 g (46,2 mmol) Benzylpyrroloperidin werden in 25 mL 1-Butanol gelöst und auf 100°C erhitzt. Es wird eine Lösung von 5,5 g (37 mmol) L-(+)-Weinsäure in 5 mL Wasser zugegeben und 5 min bei 100°C gerührt. Die Heizung wird entfernt, bei 48°C wird die Lösung mit (S,S)-Benzylpyrroloperidintartrat angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Butanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 45°C zu 8,6 g (S,S)-Benzylpyrroloperidin-tartrat (Hydrat), 95,7 % ee (ee = enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuß) getrocknet.

15

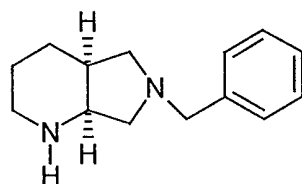
Nach Trocknung bei 80°C über Phosphorpentoxid werden 7,6 g (S,S)-Benzylpyrroloperidin-tartrat erhalten.

Ausbeute: 44,9 %

20

**Beispiel 2**

(S,S)-Benzylpyrroloperidin-Tartrat



x L-(+)-Weinsäure

25

100 g (462 mmol) Benzylpyrrolpiperidin werden in 250 mL 1-Butanol gelöst. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 55 g (370 mmol) L-(+)-Weinsäure in 50 mL Wasser zugegeben, wobei sich die Lösung auf ca. 46°C erwärmt. Die Lösung wird mit (S,S)-Benzylpyrrolpiperidin-tartrat angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 50 mL Butanol/Wasser 5:1 gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 45°C zu 82,9g (S,S)-Benzylpyrrolpiperidin-tartrat (Hydrat), 94,3 % ee getrocknet.

Nach Trocknung bei 80°C über Phosphorpentoxid werden 76,2 g (S,S)-Benzylpyrrolpiperidin-tartrat erhalten.  
Ausbeute: 43,8 %

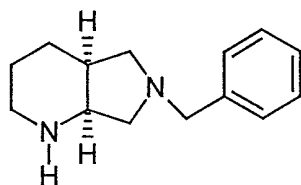
### Beispiel 3

15 Analog Beispiel 1 wurden Versuche in folgenden Lösungsmitteln durchgeführt, wobei die L-(+)-Weinsäure in Wasser gelöst zu einer Lösung des racemischen Benzylpyrrolpiperidin in den organischen Lösungsmitteln gegeben wurde:

Lösemittelgemisch (Volumenverhältnis)	Ausbeute (% d.Th.)	Enantiomeren- überschuß
sek.-Butanol/Wasser (5:1)	43,7 %	92,4 % ee SS
i-Butanol/Wasser (5:1)	44,9 %	96,0 % ee SS
Isoamylalkohol/Wasser (5:1)	35,5 %	95,4 % ee SS
Octanol/Wasser (5:1)	41,1 %	89,9 % ee SS
Butanol/Toluol/Wasser (5:5:1)	41,1 %	94,3 % ee SS
Toluol/Ethanol/Wasser (5:5:1)	36,9 %	93,2 % ee SS

**Beispiel 4**

(S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin-Tartrat



x L-(+)-Weinsäure

5

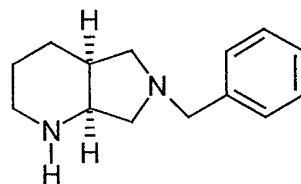
8 g (37,0 mmol) (S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin, 2 g (9,2 mmol) (R,R)-Benzylpyrrolo-piperidin und 6,2 g (41,3 mmol) L-(+)-Weinsäure werden in 88 mL Ethanol/Wasser (85:15 / Vol./Vol.) gelöst und auf Rückflußtemperatur (ca. 78°C) erhitzt. Es wird  
 10 5 min bei dieser Temperatur gerührt, die Heizung wird entfernt, bei ca. 45°C wird die Lösung mit (S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin-L-(+)-tartrat angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 15 mL Ethanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 75°C zu 12,9 g (S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin-tartrat 98,2 % ee (ee =enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuß) getrocknet.

15

Ausbeute: 94,4 % bezogen auf eingesetztes (S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin

**Beispiel 5**

20 (S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin-Tartrat



x L-(+)-Weinsäure

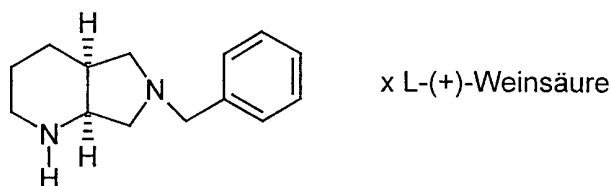
6 g (27,8 mmol) (S,S)-Benzylpyrrolo-piperidin, 4 g (18,4 mmol) (R,R)-Benzylpyrrolo-piperidin und 5,5g (36,6 mmol) L-(+)-Weinsäure werden in 88 mL Ethanol/  
 25

Wasser (85:15 / Vol./Vol.) gelöst und auf Rückflußtemperatur (ca. 78°C) erhitzt. Es wird 5 min bei dieser Temperatur gerührt, die Heizung wird entfernt, bei ca. 45°C wird die Lösung mit (S,S)-Benzylpyrrolloperidin-L-(+)-tartrat angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit 15 mL Ethanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 75°C zu 10,0 g (S,S)-Benzylpyrrolloperidin-tartrat 96,9 % ee (ee = enantiomeric excess; Enantiomerenüberschuß) getrocknet.

Ausbeute: 98,1 % bezogen auf eingesetztes (S,S)-Benzylpyrrolloperidin

#### 10 Beispiel 6

(S,S)-Benzylpyrrolloperidin-Tartrat (Umkristallisation)

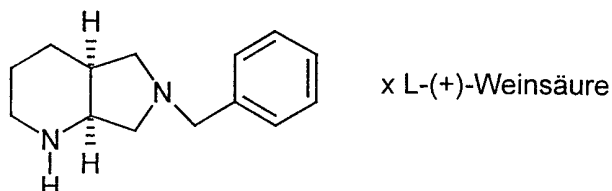


15 10 g des Kristallisats aus Beispiel 1 wurden in 80 mL 1-Butanol/Wasser (10:1 / Vol./Vol.) bei Siedetemperatur gelöst. Das Heizbad wurde entfernt, bei ca. 88°C wurde angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig Butanol gewaschen und bei 45°C im Vakuum getrocknet.

20 Ausbeute: 9,9 g, 99,6 % ee

**Beispiel 7**

(S,S)-Benzylpyrrollopiperidin-Tartrat



10 g des Kristallisats aus Beispiel 1 wurden in 52 mL Ethanol/Wasser (85:15 / Vol./Vol.) bei Siedetemperatur gelöst. Das Heizbad wurde entfernt, bei ca. 55°C wurde angeimpft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen

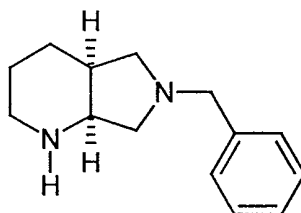
10 Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig Ethanol gewaschen und bei 45°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 9,9 g, 99,6 % ee

**Beispiel 8**

15

(S,S)-Benzylpyrrollopiperidin



40 g des Kristallisats aus Beispiel 5 wurden in 125 ml Wasser gelöst, mit 125 ml

20 Toluol verrührt und mit 20 ml konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Die Toluolphase wurde abgetrennt und im Vakuum zu 23,0 g eingengt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 20,8 g

Sdp.: 104°C / 0,1 mbar



**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung ein Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit L-(+)-Weinsäure in einem Alkohol-Wasser-Lösungsmittelgemisch umfaßt.  
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis im eingesetzten Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan zu (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan 99 : 1 bis 40 : 60 beträgt.  
10
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis im eingesetzten Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan zu (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan 99 : 1 bis 60 : 40 beträgt.  
15
4. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkohol-Wasser-Lösungsmittelgemisch mindestens 40 Volumen-%, bevorzugt mindestens 50 Volumen-% einer Mischung von mindestens einem Alkohol und Wasser, bezogen auf das Gesamtvolumen des eingesetzten Lösungsmittels enthält.  
20
5. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen-Verhältnis Alkohol zu Wasser im Alkohol-Wasser-Lösungsmittelgemisch in einem Bereich von 4:1 bis 20:1 liegt.  
25
6. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Verhältnis vom S,S- zum R,R-Isomeren im erfindungsgemäß eingesetzten Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diaza-  
30

bicyclo[4.3.0]-nonan von 99 : 1 bis 60 : 40 (bezogen auf die molaren Mengen) beträgt, und das Alkohol-Wasser-Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Wasser, bevorzugt in einem Volumenverhältnis von 75 : 25 bis 95 : 5 besteht.

5

7. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 5, worin das Verhältnis vom S,S- zum R,R-Isomeren im erfindungsgemäß eingesetzten Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan etwa 50 : 50 (bezogen auf die molaren Mengen) beträgt, und das Alkohol-Wasser-Lösungsmittelgemisch aus Butanol (n-Butanol, sek.-Butanol oder iso-Butanol) und Wasser, zweckmäßig in einem Volumenverhältnis Butanol : Wasser von 4:1 bis 20:1, bevorzugt in einem Volumenverhältnis von etwa 5 zu 1, wahlweise unter Zusatz von bis zu 60 Vol.-% Toluol besteht.

10

15

8. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 7, worin von 2 - 8 Liter des Alkohol/Wasser-Lösungsmittelgemischs bezogen auf 1 kg des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan eingesetzt werden.

20

9. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 8, bei dem ein Gemisch von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]-nonan in Alkohol gelöst wird und eine Lösung der L-(+)-Weinsäure in Wasser hinzugegeben wird.

25

10. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 9, worin die Reaktionstemperatur in einem Bereich von 20°C bis 110°C, bevorzugt von 45°C bis 100°C liegt.

30

11. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 10, worin nach der Umsetzung des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und

(R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit der L-(+)-Weinsäure eine Animpfung mit (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 110°C, besonders bevorzugt bei 40°C bis 50°C stattfindet.

5

12. Verfahren nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 11 worin das bei der Umsetzung des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit L-(+)-Weinsäure hergestellte (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat durch  
10 Umkristallisieren aus einem Alkohol/Wasser-Gemisch weiter gereinigt wird.
13. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 12, worin das bei der Umsetzung des Gemisches von (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan und (R,R)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan mit L-(+)-Weinsäure entstandene (S,S)-  
15 8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-L-(+)-tartrat, ggf. nach vorherigem Umkristallisieren, durch Umsetzung mit einer Base in das freie (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan überführt wird.
14. Verfahren zur Herstellung von (S,S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan, dadurch  
20 gekennzeichnet, daß man das nach irgend einem der Ansprüche 1 bis 12 erhaltene (S,S)-8-Benzyl-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzylgruppe unterwirft.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02860

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 C07D471/04 C07B57/00 //(C07D471/04,221:00,209:00)

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 6 C07D C07B

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 550 903 A (BAYER AG) 14 July 1993 (1993-07-14) cited in the application page 24, line 20 - page 26, line 39 ---	1-14
Y	EP 0 591 808 A (BAYER AG) 13 April 1994 (1994-04-13) page 44, line 5 - page 46, line 18 ---	1-14
Y	DE 42 34 330 A (BAYER AG) 14 April 1994 (1994-04-14) page 18, line 19 - page 19, line 68 ---	1-14
Y	US 5 686 614 A (T. H. JONES) 11 November 1997 (1997-11-11) column 11, line 8 - line 25 ---	1-14
	-/--	

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

31 August 1999

Date of mailing of the international search report

09/09/1999

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

Hass, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/02860

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 354 975 A (I. G. FARBENINDUSTRIE AG) 20 August 1931 (1931-08-20) page 1, line 20 - line 35 page 1, line 72 - line 90 page 2, line 6 - line 17 -----	1
A	EP 0 787 715 A (GRÜNENTHAL GMBH) 6 August 1997 (1997-08-06) column 3, line 37 - line 50 -----	1
A	EP 0 409 044 A (DOMPE FARMACEUTICI S.P.A.) 23 January 1991 (1991-01-23) page 3, line 3 - line 6 -----	1
A	WO 92 13858 A (PFIZER INC.) 20 August 1992 (1992-08-20) page 3, line 25 - line 30 -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02860

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 550903	A	14-07-1993	DE 4200414 A 15-07-1993
			DE 4208789 A 23-09-1993
			DE 4208792 A 23-09-1993
			AU 669502 B 13-06-1996
			AU 3105493 A 15-07-1993
			CA 2086914 A 11-07-1993
			CN 1074218 A, B 14-07-1993
			CN 1192440 A 09-09-1998
			CN 1212256 A 31-03-1999
			FI 930049 A 11-07-1993
			FI 971012 A 11-03-1997
			FI 990207 A 03-02-1999
			IL 104331 A 10-01-1997
			JP 5271229 A 19-10-1993
			MX 9207604 A 01-10-1993
			NO 301420 B 27-10-1997
			NZ 245640 A 28-03-1995
			PL 174853 B 30-09-1998
			PL 175558 B 29-01-1999
			ZA 9300125 A 10-08-1993
EP 591808	A	13-04-1994	DE 4234078 A 14-04-1994
			AU 666772 B 22-02-1996
			AU 4864493 A 21-04-1994
			CA 2107812 A 10-04-1994
			CN 1090285 A 03-08-1994
			CZ 9302001 A 13-04-1994
			FI 934411 A 10-04-1994
			HU 66376 A 28-11-1994
			JP 8020587 A 23-01-1996
			MX 9306023 A 31-05-1994
			NO 933393 A 11-04-1994
			NZ 248871 A 21-12-1995
			PL 300628 A 16-05-1994
			SK 109293 A 07-09-1994
			US 5480879 A 02-01-1996
ZA 9307474 A 26-04-1994			
DE 4234330	A	14-04-1994	CA 2108060 A 13-04-1994
			EP 0592868 A 20-04-1994
			JP 6228154 A 16-08-1994
US 5686614	A	11-11-1997	AU 5539496 A 30-10-1996
			CA 2217877 A 17-10-1996
			EP 0813532 A 29-12-1997
			JP 10508873 T 02-09-1998
			WO 9632390 A 17-10-1996
GB 354975	A	NONE	
EP 787715	A	06-08-1997	DE 19601745 C 09-10-1997
			AU 1223297 A 24-07-1997
			BR 9700094 A 22-09-1998
			CA 2195370 A 20-07-1997
			CZ 9700156 A 13-05-1998
			HU 9700141 A 28-01-1998
			JP 9216858 A 19-08-1997
			NO 970211 A 21-07-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02860

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 787715      A		NZ      299999 A	26-01-1998
		PL      318003 A	21-07-1997
		SK      6897 A	06-08-1997
		US      5723668 A	03-03-1998
EP 409044      A	23-01-1991	IT      1231158 B	19-11-1991
		AT      116975 T	15-01-1995
		CA      2007385 A,C	20-01-1991
		DE      69015907 D	23-02-1995
		DE      69015907 T	24-05-1995
		GR      91300062 T	15-11-1991
		GR      3014936 T	31-05-1995
		HK      1006309 A	19-02-1999
		JP      3081270 A	05-04-1991
		KR      146047 B	17-08-1998
		PT      92767 A,B	20-03-1991
		US      5087698 A	11-02-1992
WO 9213858      A	20-08-1992	AT      120746 T	15-04-1995
		CA      2099563 A,C	01-08-1992
		DE      69108743 D	11-05-1995
		DE      69108743 T	17-08-1995
		DK      569387 T	03-07-1995
		EP      0569387 A	18-11-1993
		ES      2072141 T	01-07-1995
		FI      933422 A	30-07-1993
		GR      3015726 T	31-07-1995
		IE      67777 B	17-04-1996
		JP      2609410 B	14-05-1997
		JP      6502181 T	10-03-1994
		PT      100061 A,B	31-03-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

int tionales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02860

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 C07D471/04 C07B57/00 //(C07D471/04,221:00,209:00)		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D C07B		
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)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 550 903 A (BAYER AG) 14. Juli 1993 (1993-07-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 24, Zeile 20 - Seite 26, Zeile 39 ---	1-14
Y	EP 0 591 808 A (BAYER AG) 13. April 1994 (1994-04-13) Seite 44, Zeile 5 - Seite 46, Zeile 18 ---	1-14
Y	DE 42 34 330 A (BAYER AG) 14. April 1994 (1994-04-14) Seite 18, Zeile 19 - Seite 19, Zeile 68 ---	1-14
Y	US 5 686 614 A (T. H. JONES) 11. November 1997 (1997-11-11) Spalte 11, Zeile 8 - Zeile 25 ---	1-14
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<sup>o</sup> 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  <b>31. August 1999</b>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  <b>09/09/1999</b>
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  <b>Hass, C</b>



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02860

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB 354 975 A (I. G. FARBENINDUSTRIE AG) 20. August 1931 (1931-08-20) Seite 1, Zeile 20 - Zeile 35 Seite 1, Zeile 72 - Zeile 90 Seite 2, Zeile 6 - Zeile 17 ----	1
A	EP 0 787 715 A (GRÜNENTHAL GMBH) 6. August 1997 (1997-08-06) Spalte 3, Zeile 37 - Zeile 50 ----	1
A	EP 0 409 044 A (DOMPE FARMACEUTICI S.P.A.) 23. Januar 1991 (1991-01-23) Seite 3, Zeile 3 - Zeile 6 ----	1
A	WO 92 13858 A (PFIZER INC.) 20. August 1992 (1992-08-20) Seite 3, Zeile 25 - Zeile 30 -----	1

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02860

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 550903      A	14-07-1993	DE 4200414 A	15-07-1993
		DE 4208789 A	23-09-1993
		DE 4208792 A	23-09-1993
		AU 669502 B	13-06-1996
		AU 3105493 A	15-07-1993
		CA 2086914 A	11-07-1993
		CN 1074218 A, B	14-07-1993
		CN 1192440 A	09-09-1998
		CN 1212256 A	31-03-1999
		FI 930049 A	11-07-1993
		FI 971012 A	11-03-1997
		FI 990207 A	03-02-1999
		IL 104331 A	10-01-1997
		JP 5271229 A	19-10-1993
		MX 9207604 A	01-10-1993
		NO 301420 B	27-10-1997
		NZ 245640 A	28-03-1995
		PL 174853 B	30-09-1998
		PL 175558 B	29-01-1999
		ZA 9300125 A	10-08-1993
EP 591808      A	13-04-1994	DE 4234078 A	14-04-1994
		AU 666772 B	22-02-1996
		AU 4864493 A	21-04-1994
		CA 2107812 A	10-04-1994
		CN 1090285 A	03-08-1994
		CZ 9302001 A	13-04-1994
		FI 934411 A	10-04-1994
		HU 66376 A	28-11-1994
		JP 8020587 A	23-01-1996
		MX 9306023 A	31-05-1994
		NO 933393 A	11-04-1994
		NZ 248871 A	21-12-1995
		PL 300628 A	16-05-1994
		SK 109293 A	07-09-1994
		US 5480879 A	02-01-1996
		ZA 9307474 A	26-04-1994
DE 4234330      A	14-04-1994	CA 2108060 A	13-04-1994
		EP 0592868 A	20-04-1994
		JP 6228154 A	16-08-1994
US 5686614      A	11-11-1997	AU 5539496 A	30-10-1996
		CA 2217877 A	17-10-1996
		EP 0813532 A	29-12-1997
		JP 10508873 T	02-09-1998
		WO 9632390 A	17-10-1996
GB 354975      A		KEINE	
EP 787715      A	06-08-1997	DE 19601745 C	09-10-1997
		AU 1223297 A	24-07-1997
		BR 9700094 A	22-09-1998
		CA 2195370 A	20-07-1997
		CZ 9700156 A	13-05-1998
		HU 9700141 A	28-01-1998
		JP 9216858 A	19-08-1997
		NO 970211 A	21-07-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02860

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 787715 A		NZ 299999 A	26-01-1998
		PL 318003 A	21-07-1997
		SK 6897 A	06-08-1997
		US 5723668 A	03-03-1998
EP 409044 A	23-01-1991	IT 1231158 B	19-11-1991
		AT 116975 T	15-01-1995
		CA 2007385 A,C	20-01-1991
		DE 69015907 D	23-02-1995
		DE 69015907 T	24-05-1995
		GR 91300062 T	15-11-1991
		GR 3014936 T	31-05-1995
		HK 1006309 A	19-02-1999
		JP 3081270 A	05-04-1991
		KR 146047 B	17-08-1998
		PT 92767 A,B	20-03-1991
		US 5087698 A	11-02-1992
		WO 9213858 A	20-08-1992
CA 2099563 A,C	01-08-1992		
DE 69108743 D	11-05-1995		
DE 69108743 T	17-08-1995		
DK 569387 T	03-07-1995		
EP 0569387 A	18-11-1993		
ES 2072141 T	01-07-1995		
FI 933422 A	30-07-1993		
GR 3015726 T	31-07-1995		
IE 67777 B	17-04-1996		
JP 2609410 B	14-05-1997		
JP 6502181 T	10-03-1994		
PT 100061 A,B	31-03-1993		