

(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
28. Dezember 2006 (28.12.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/136273 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 37/14 (2006.01) C07D 311/80 (2006.01)
C07C 39/23 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/005250

(22) Internationales Anmeldedatum:

1. Juni 2006 (01.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 028 937.1 22. Juni 2005 (22.06.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BIONORICA AG** [DE/DE]; Kerschensteinerstr.
11-15, 92318 Neumarkt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ERLER, Joachim**
[DE/DE]; Sägersäcker 5, 91056 Erlangen (DE). **HEIT-
NER, Stefan** [DE/DE]; Karlstrasse 12, 90763 Fürth (DE).

(74) Anwalt: **WINTER BRANDL FÜRNISS HÜBNER
RÖSS KAISER POLTE - PARTNERSCHAFT -;**
Alois-Steinecker-Str. 22, 85354 Freising (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, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, 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, IS, IT, LT, LU, LV, 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.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF DRONABINOL FROM CANNABIDIOL, USING A MOLECULAR SIEVE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DRONABINOL AUS CANNABIDIOL UNTER VERWEN-
DUNG EINES MOLEKULARSIEBS

(57) Abstract: The present invention relates to a method for the production of dronabinol ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) from cannabidiol (CBD) by the cyclisation of cannabidiol (CBD) (2-[1 R-3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzoldiol) to Δ^9 -THC. The method according to the invention is characterised in that cannabidiol (CBD) is provided in an organic solvent and is cyclised to Δ^9 -THC by heating, in the presence of a molecular sieve. It was ascertained that, in the method according to the invention, in addition to the previously described drying properties, the molecular sieve also has good catalytic properties, which play an important part in the above reaction. As a rule, cyclisation carried out in the presence of a Lewis acid catalyst alone is markedly slower and yields less Δ^9 -THC than cyclisation carried out in the presence of a molecular sieve.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dronabinol ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) aus Cannabidiol (CBD) durch Cyclisierung von Cannabidiol (CBD) (2-[1 R-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzoldiol) zu Δ^9 -THC. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Cannabidiol (CBD) in einem organischen Lösungsmittel vorgelegt und in Gegenwart eines Molekularsieves unter Erhitzen zu Δ^9 -THC cyclisiert wird. Es wurde herausgefunden, daß bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Molekularsieb, neben den bisher beschriebenen trocknenden Eigenschaften, auch starke katalytische Eigenschaften besitzt, die bei dieser Umsetzung im Vordergrund stehen. Cyclisierungen, die nur in Gegenwart eines Lewis-Säure Katalysators ausgeführt werden, sind in der Regel deutlich langsamer und liefern schlechtere Ausbeuten an Δ^9 -THC, als Cyclisierungen, die in Gegenwart eines Molekularsieves durchgeführt werden.

WO 2006/136273 A1

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DRONABINOL AUS CANNABIDIOL UNTER VERWENDUNG EINES MOLEKULARSIEBS

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Dronabinol ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) aus Cannabidiol (CBD) durch Cyclisierung von Cannabidiol (CBD) (2-[1R-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzoldiol) zu Δ^9 -THC gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

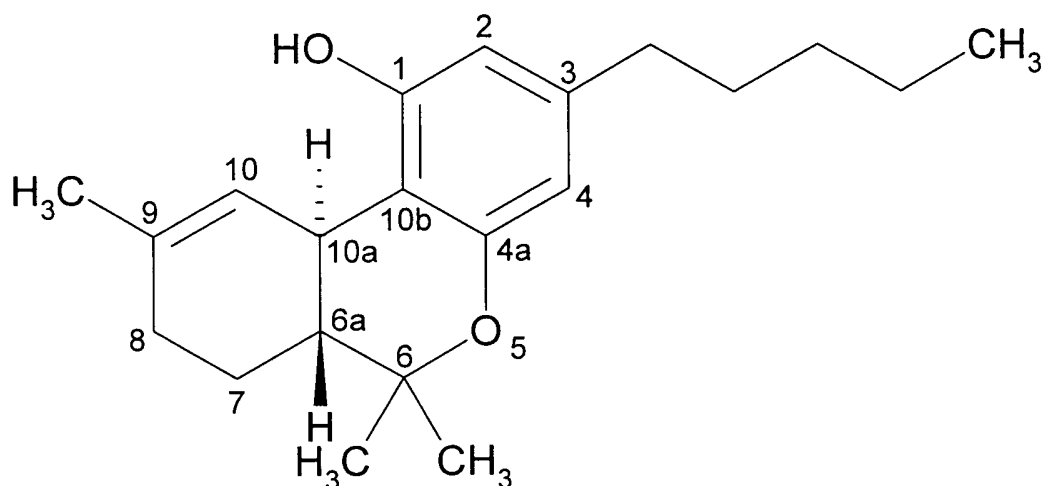
Cannabis (Hanf) gehört zusammen mit der Gattung Humulus (Hopfen) der Familie der Cannabidaceae an, wobei z. B. Hopfen keine Cannabinoide enthält. Für die botanische und chemotaxonomische Differenzierung der Gattung Cannabis existieren zwei unterschiedliche Konzepte. Man unterscheidet drei Arten Cannabis sativa Linnaeus, Cannabis indica LAM. und Cannabis ruderalis, während eine andere Lehrmeinung nur die eine Sammelart Cannabis sativa L. aus den Unterarten Cannabis sativa ssp. sativa und ssp. indica bestehend sieht. Ferner wird die Cannabispflanze in einen Drogen- und einen Fasertyp differenziert, wobei die Differenzierung aufgrund des mengenmäßigen Verhältnisses der Hauptcannabinoide Cannabidiol (CBD) und Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) geschieht. Faserhanf, dessen Anbau zur Fasergewinnung zugelassen ist, darf einen Δ^9 -THC-Gehalt von 0,3%, bezogen auf die Pflanzentrockenmasse, nicht überschreiten, während der Drogentyp einen Δ^9 -THC-Gehalt von ca. 5% - 15%, bezogen auf die Pflanzentrockenmasse, aufweisen kann.

Die bekannten, halluzinogen wirkenden Cannabispräparate Marihuana und Haschisch unterliegen in Deutschland wie Heroin, Kokain und LSD als nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes.

Cannabis sativa L. enthält über 420 verschiedene Inhaltsstoffe, davon gehören 61 Verbindungen der Klasse der Cannabinoide an. Es handelt sich hierbei um lipophile, stickstofffreie, meist phenolische Verbindungen. Die

neutralen Cannabinoide sind biogenetisch aus einem Monoterpen und einem Phenol, die sauren Cannabinoide aus einem Monoterpen und einer Phenolcarbonsäure abgeleitet und weisen einen C₂₁-Grundkörper auf. In der Literatur sind zwei unterschiedliche Nummerierungssysteme für Cannabinoide zu finden. Das ältere Nummerierungssystem basiert auf dem Monoterpen-Grundgerüst, während die neuere IUPAC-Bezeichnung, die ausschließlich in der vorliegenden Anmeldung verwendet wird, sich auf das Dibenzopyran-Grundgerüst bezieht.

- 10 Die in dieser Anmeldung verwendete Nummerierung der Ringatome für beispielsweise Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ist demnach wie folgt:



Zu den wichtigsten Cannabinoiden gehören:

15

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	Δ^9 -THC
Δ^8 -Tetrahydrocannabinol	Δ^8 -THC
Cannabichromen	CBC
Cannabidiol	CBD
20 Cannabigerol	CBG
Cannabinidiol	CBND
Cannabinol	CBN

25

Neben den oben erwähnten Cannabinoiden finden sich noch deren zugehörige Carbonsäuren in der Rohdroge sowie in den Pflanzenprodukten.

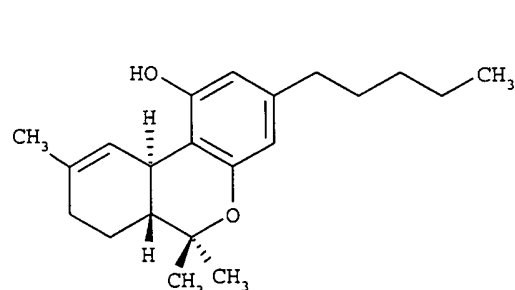
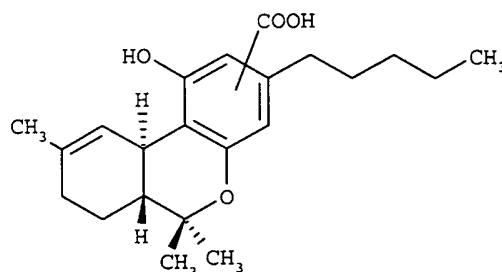
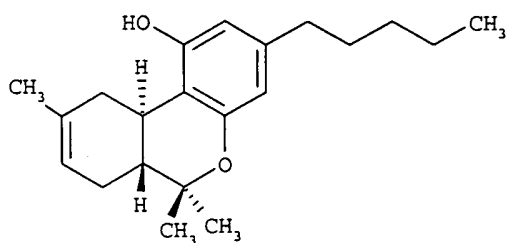
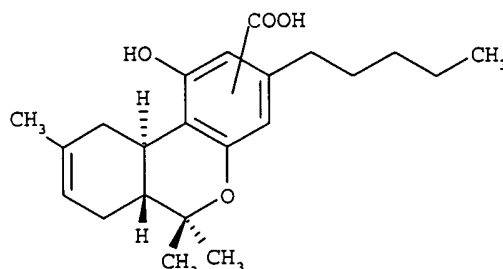
In der Regel haben die Carbonsäuren die Funktion eines biosynthetischen Precursors. So entstehen beispielsweise in vivo aus den THC-Carbonsäuren durch Decarboxylierung die Tetrahydrocannabinole Δ^9 - und Δ^8 -THC und CBD aus den zugehörigen Cannabidiolcarbonsäuren.

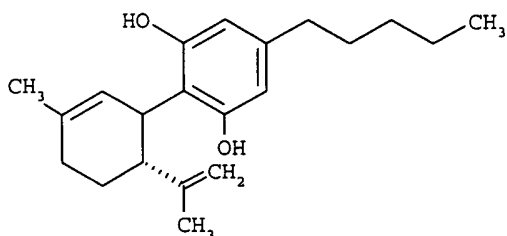
5

Δ^8 -THC kann beispielsweise auch beim Ringschluß von CBD entstehen. Eine andere Möglichkeit liegt darin, daß unter bestimmten Bedingungen beispielsweise durch Säure, Δ^8 -THC durch Doppelbindungsisomerie aus Δ^9 -THC beziehungsweise dessen Carbonsäure entstehen kann.

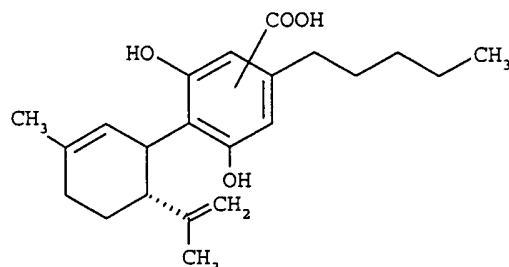
10

Im folgenden sind die chemischen Strukturen einiger Cannabinoid-Wirkstoffe und die Nomenklatur der beiden Wirkstoffe des Tetrahydrocannabinols, deren IUPAC Namen (6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol oder Δ^9 -THC und (6aR-trans)-6a,7,10,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol oder Δ^8 -THC sind, angegeben. Δ^9 -THC ist auch unter dem Namen Dronabinol bekannt.

20 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Δ^9 -Tetrahydrocannabinolcarbonsäure Δ^8 -Tetrahydrocannabinol Δ^8 -Tetrahydrocannabinolcarbonsäure



Cannabidiol



Cannabidiolcarbonsäure

- 5 Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll der Begriff „Tetrahydrocannabinol,, oder „THC,, - sofern nichts anderes bezeichnet ist - sämtliche Isomere, insbesondere Doppelbindungsisomere, umfassen.

10 In vielen Kulturkreisen und seit langer Zeit ist Cannabis eine traditionelle Droge sowie ein Heilmittel. Bis in das 20. Jahrhundert hinein wurde Cannabis bei den verschiedensten Beschwerden - vom Asthma bis zur Migräne - eingesetzt. Eine restriktive Gesetzgebung gegen Cannabis seitens der USA führte jedoch schließlich zu einem völligen Verschwinden aus den Arzneibüchern und aus dem Behandlungsrepertoire der Ärzte.

15 Mittlerweile finden in der klinischen Forschung viele der überlieferten therapeutischen Effekte Bestätigung. Heute ist der pharmakologische Einsatz von Cannabiswirkstoffen im wesentlichen von Bedeutung bei folgenden Indikationen:

- 20
- die appetitanregende Wirkung insbesondere bei Aids-Erkrankungen, die mit Kachexie und Wasting-Syndrom einhergehen,
 - 25 - die antiemetische Wirkung zur Hemmung von Übelkeit und Erbrechen, vor allem im Zusammenhang mit einer Chemotherapie unter Zytostatikagabe,
 - die Reduzierung muskulärer Krämpfe und Spastiken bei Multipler
 - 30 Sklerose und Querschnittslähmungen,

- die Schmerz- und Migränebehandlung - bei chronischer Schmerztherapie auch ergänzend zur Opioidbehandlung,

5 - die Senkung des Augeninnendrucks beim Glaukom,

- die Stimmungsaufhellung,

sowie insbesondere Cannabidiol als Antiepileptikum

10

Aufgrund des interessanten therapeutischen Spektrums der Cannabinoide wurde eine Reihe von Versuchen unternommen, die Cannabinoide anzureichern, zu isolieren und/oder zu synthetisieren.

15 So offenbart beispielsweise die DE 10051427 der Anmelderin, auf die hiermit vollinhaltlich verwiesen wird, ein Verfahren zur Herstellung eines Tetrahydrocannabinol- und Cannabidiol-haltigen Extraktes aus Industriehanf sowie Cannabis-Extrakte.

20 Die DE 41 00 441 A1 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 6,12-Dihydro-6-hydroxy-Cannabidiol und dessen Verwendung zur Herstellung von trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Insbesondere beschreibt die DE 41 00 441 A1 die Herstellung von 6,12-Dihydro-6-hydroxy-Cannabidiol, das durch Umsetzen von Olivetol und cis-p-Menth-2-en-1,8-diol erhalten wird und
25 dessen weitere Umsetzung zu trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol unter dem Einsatz geeigneter Katalysatoren.

Mittlerweile ist Dronabinol, Δ^9 -THC in USA gemäß USP 24, S. 613 und 614 als Medikament - auch in Kapselform - zugelassen. Gemäß dieser
30 Monographie enthält Dronabinol nicht weniger als 95% Δ^9 -THC und nicht mehr als 2% Δ^8 -THC.

Seit dem 1. Februar 1998 ist Dronabinol in Deutschland als Betäubungsmittel verschreibungsfähig.

35

Bei der Herstellung von Dronabinol ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) ist die Cyclisierung von Cannabidiol (CBD) (2-[1R-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzoldiol) zu Δ^9 -THC der entscheidende chemische Schritt.

Für diese Cyclisierung sind mehrere Synthesewege bekannt. Neben der klassischen säurekatalysierten Synthese von Petrzilka et al. (Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen, *Helvetica Chimica Acta*, Vol. 52, Fasc. 4, Nr. 123, pp 1102-1133 (1969)) existiert noch das Verfahren mittels Lewis-Säure als Katalysator. In den folgenden US-Patenten (Nr. 4 025 516, R. K. Razdan, Process for the preparation of (-)6a,10a,trans-6a,7,8,10a-tetrahydrodibenzo[b,d]-pyrans, Nr. 5 342 971, T. J. Herlt, Process for the Preparation of Dibenzo[b,d]-pyrans und Nr. 5 227 537, P. Stoss, Method for the production of 6,12-Dihydro-6-hydroxy-cannabidiol and the use thereof for the production of trans-delta-9-tetrahydrocannabinol) sind diese Synthesewege ausführlich dargestellt. Ferner sind in der deutschen Patentschrift DE 101 06 024 B4 von der THC Pharm GmbH, Verfahren zur Herstellung von Dronabinol, die Verwendung von Lewis-Säuren Katalysatoren beschrieben.

Nachteilig an den Δ^9 -THC-Syntheseverfahren des Standes der Technik ist, daß die Selektivität für Δ^9 -THC bei der Cylisierung von CBD immer noch zu gering ist und relativ viel Δ^8 -THC/iso-THC als unerwünschtes Nebenprodukt entsteht.

Ausgehend von dem oben erläuterten Stand der Technik sowie der neuen rechtlichen Situation in der Bundesrepublik Deutschland war es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Syntheseverfahren zur Herstellung von Δ^9 -THC durch Cyclisierung von CBD zur Verfügung zu stellen, bei dem die Selektivität für Δ^9 -THC gegenüber Δ^8 -THC/iso-THC verbessert ist.

Verfahrenstechnisch erfolgt die Lösung dieser Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale des Patentanspruchs 1.

Überraschenderweise haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung herausgefunden, daß der Einsatz eines Molekularsiebs in einem Verfahren zur Herstellung von Dronabinol ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) durch Cyclisierung von Cannabidiol (CBD) (2-[1R-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzoldiol) in einem organischen Lösungsmittel einen starken Einfluss und auf die Selektivität in Bezug auf das Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC-Verhältnis und auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat.

10

Im Stand der Technik ist, wie oben beschrieben, die Cyclisierung zu Δ^9 -THC in Gegenwart von Lewis-Säuren bekannt.

15

Die Erfinder haben überraschenderweise herausgefunden, daß wenn man die Lewis-Säure durch ein Molekularsieb ersetzt, die Δ^9 -THC-Ausbeute im Verhältnis zum gebildeten Δ^8 -THC deutlich steigt.

20

Die Cyclisierung wird durch die erfindungsgemäße Verwendung eines Molekularsiebes deutlich beschleunigt. Möglicherweise wirkt das Molekularsieb hierbei als Katalysator.

25

Als Molekularsieb kommen sämtliche im Stand der Technik bekannten Molekularsiebe in Betracht, insbesondere jedoch Molekularsiebe auf Basis von kristallinen Zeolith-Strukturen sowie Molekularsiebe aus synthetischen Zeolith-Analoga, wie sie beispielsweise in Kosal, M. E.; Chou, J.-H.; Wilson, S. R.; Suslick, K. S. "A Functional Zeolite Analogue Assembled From Metalloporphyrins" Nature Materials, 2002, 1, 118-121, offenbart sind, wobei diesbezüglich auf diese Druckschrift hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird.

30

Auch Mischungen unterschiedlicher Molekularsiebtypen sind anwendbar.

35

Für die Verwendung im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, daß das Molekularsieb eine Porengröße von 0,2-1 nm, bevorzugt von 0,4 nm aufweist.

Eine kontinuierliche Erhöhung des Molekularsiebanteils bei dieser Umsetzung führt zu einer deutlichen Reaktionsbeschleunigung, was eine Reaktionszeitverkürzung von bis zu 50% zur Folge hat.

- 5 Vorteilhafterweise beträgt das Gewichtverhältnis Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Cannabidiol (CBD)/Molekularsieb 5:1 bis 1:5, besonders bevorzugt 1:1.

10 Durch den Einsatz von einem Molekularsieb wird die Ausbeute an Δ^9 -THC erhöht, das Verhältnis von Δ^9 -THC zu Δ^8 -THC/iso-THC wird deutlich zu Gunsten des Δ^9 -THC verschoben, die Summe der Nebenprodukte nimmt deutlich ab und die Nebenprodukte als Folge des Abbauprozesses von Δ^9 -THC durch thermische Belastung werden verringert.

15 Die Erfinder haben weiterhin überraschenderweise herausgefunden, daß wenn ein Lewis-Säure Katalysator zusammen mit einem Molekularsieb verwendet wird, die Cyclisierungsreaktion stattfindet, schneller abläuft, bessere Ausbeuten an Δ^9 -THC und ein besseres Δ^9 -THC zu Δ^8 -THC/iso-THC - Verhältnis, verglichen mit einer Cyclisierungsreaktion mit einem Lewis-Säure Katalysator und ohne Molekularsieb, liefert.

20 Somit ist es in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung vorgesehen, daß dem Umsetzungsgemisch zusätzlich eine Lewis-Säure zugesetzt wird. Beispielsweise kann diese Lewis-Säure Zinksalze, Zinnsalze, Magnesiumsalze und/oder Silbersalze, bevorzugt als Halogenide oder
25 Trifluormethansulfonate umfassen. Besonders bevorzugt ist, daß Zinkbromid als Lewis-Säure verwendet wird.

30 Wird bei der Cyclisierungsumsetzung CBD mit einem Molekularsieb und einer Lewis-Säure umgesetzt, ist bevorzugt, daß das Gewichtsverhältnis CBD/Molekularsieb/Lewis-Säure zwischen 5:1:1, 1:5:1 und 1:1:5, bevorzugt bei 1:2:2 oder bei 1:2:3 und besonders bevorzugt bei 1:1:3 liegt, um ein besonders optimales Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC-Verhältnis zu erhalten.

35 Um möglichst hohe Ausbeuten an Δ^9 -THC zu erzielen, wird CBD mit Mischungen aus Lewis-Säuren und Molekularsieb umgesetzt, wobei der

Anteil an Molekularsieb in der Mischung gleich oder erhöht, gegenüber dem Anteil der Lewis-Säure ist.

5 Zu hohe Anteile an Molekularsieb beschleunigen die Reaktionsgeschwindigkeit weiter, aber die Ausbeuten an Δ^9 -THC nehmen ab.

10 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist es bevorzugt, daß das in einem Lösungsmittel gelöste Cannabidiol mit dem Molekularsieb, gegebenenfalls in Gegenwart einer Lewis-Säure, unter Erhitzen, vorzugsweise unter Rückfluß, in Kontakt gebracht wird.

15 Um die Reaktionsgeschwindigkeit weiter zu beschleunigen ist es besonders bevorzugt, daß das Umsetzungsgemisch bis zu seinem Siedepunkt erhitzt wird.

Als mögliche Lösungsmittel kommen zunächst sämtliche organischen Lösungsmittel in Betracht, in denen Cannabidiol löslich ist.

20 Bevorzugt ist das Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus aliphatischen Kohlenwasserstoffen insbesondere n-Pentan, n-Hexan, n-Heptan; aromatischen Kohlenwasserstoffen, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol; halogenierten Kohlenwasserstoffen, insbesondere Dichlormethan, Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen, Tetrachlorethen, 25 Methylenchlorid; Petrolethern; cyclischen Aliphaten, insbesondere Cyclohexan und Mischungen daraus.

30 Ohne daß die Erfinder an diese Theorie gebunden sein wollen, wird vermutet, daß Wasserreste, die in den organischen Lösungsmitteln enthalten sein können, die Bildung des thermodynamisch stabileren Δ^8 -THC unterstützen.

35 Demnach ist es in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bevorzugt, daß das Lösungsmittel im wesentlichen wasserfrei, besonders bevorzugt vorgetrocknet ist.

Es ist weiterhin vorteilhaft, die gesamte Umsetzung unter Schutzgasatmosphäre (beispielsweise N₂, Ar oder Mischungen daraus) auszuführen.

- 5 Eine solche Vortrocknung kann beispielsweise unter Verwendung von Natrium, Natrium-, Calcium-, Magnesiumsulfat und/oder einem Molekularsieb ausgeführt werden.

10 Auch ist bevorzugt, daß die optional zugesetzte Lewis-Säure im wesentlichen wasserfrei wird.

Nach erfolgreich abgeschlossener Cyclisierung von Cannabidiol (CBD) zu Dronabinol (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) und dem Nebenprodukt Δ^8 -THC, kann das erwünschte Δ^9 -THC aus dem Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC-Gemisch
15 beispielsweise über eine präparative HPLC-Säule mit modifiziertem Kieselgel, beispielsweise Typ C8 oder Typ C18, aufgereinigt werden.

Das Reaktionsgemisch aus der Cyclisierungsumsetzung wird hierzu in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst.

20

In Betracht kommen unter anderem aliphatische Kohlenwasserstoffe insbesondere Pentan, Hexan, n-Hexan, n-Heptan; aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere Dichlormethan, Dichlorethan, 1,1,1-
25 Trichlorethan, Trichlorethen, Tetrachlorethen, Methylenchlorid; Petrolether; cyclische Aliphate, insbesondere Cyclohexan und Mischungen daraus.

Das Lösungsmittelgemisch mit dem darin enthaltenen Reaktionsgemisch wird auf die präparative HPLC-Säule aufgetragen.

30

Hierbei hängt das genaue Verfahren zur Trennung der Substanzen beispielsweise von der Art der Säule und von den verwendeten Lösungsmitteln ab. Es liegt im Bereich der Fähigkeit des Fachmanns, das jeweilige Trennverfahren optimal auf die jeweils vorliegenden Parameter
35 anzupassen.

Nach erfolgter Trennung wird das erhaltene Dronabinol (Δ^9 -THC) vom Lösungsmittel befreit. Dies geschieht bevorzugt durch Destillation.

5 Überraschenderweise haben die vorliegenden Erfinder somit herausgefunden, daß bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das Molekularsieb, neben den bisher beschriebenen trocknenden Eigenschaften, auch starke katalytische Eigenschaften besitzt, die bei dieser Umsetzung im Vordergrund stehen.

10

Cyclisierungen nur mit Lewis-Säure Katalysator sind in der Regel deutlich langsamer und liefern schlechtere Ausbeuten an Δ^9 -THC, als Cyclisierungen, die in Gegenwart eines Molekularsiebes durchgeführt werden.

15 Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aufgrund der Beschreibung von Ausführungsbeispielen.

20 **Beispiel 1:**

Zu einer Lösung von 0,5 g Cannabidiol (CBD) in 80 ml Heptan werden 0,5 g Molekularsieb mit einer Porengröße von 0,4 nm (perform, ~2mm) gegeben. Die Lösung wird unter Rückfluß gekocht. Mittels HPLC Analytik werden die prozentualen Anteile der Komponenten nach 4 Stunden bestimmt.

25

Bei dieser Umsetzung von CBD nach Δ^9 -THC ohne Zinkbromid als Lewis-Säure und mit Molekularsieb, werden in den ersten vier Stunden Reaktionszeit ca. 28 % des Eduktes abgebaut. Mittels HPLC Analytik wurden der prozentualen Anteile von CBD (ca. 72 %), Δ^9 -THC (23,0 %) und Δ^8 -
30 THC/iso-THC (3,5 %) bestimmt. Das Verhältnis von Δ^9 -THC zu Δ^8 -THC/iso-THC ist 6,6 : 1.

Beispiel 2:

Zu einer Lösung von 0,5 g Cannabidiol (CBD) in 80 ml Heptan werden 0,5 g
35 Zinkbromid gegeben. Die Lösung wird unter Rückfluß gekocht. Mittels HPLC

Analytik werden die prozentualen Anteile der Komponenten nach 4 Stunden bestimmt.

Bei der Umsetzung von CBD nach Δ^9 -THC mit Zinkbromid als Lewis-Säure und ohne Molekularsieb, werden in den ersten vier Stunden Reaktionszeit ca. 11 % des Eduktes abgebaut. Mittels HPLC Analytik wurden der prozentualen Anteile von CBD (ca. 89 %), Δ^9 -THC (ca. 6,5 %) und Δ^8 -THC/iso-THC (ca. 2,0 %) bestimmt. Das Verhältnis von Δ^9 -THC zu Δ^8 -THC/iso-THC ist 3,2 : 1.

10

Beispiel 3:

Zu einer Lösung von 0,5 g Cannabidiol (CBD) in 80 ml Heptan werden 0,5 g Zinkbromid gegeben. Die Menge des Molekularsiebes (Porengröße 0,4 nm) wird variiert, von 0,5 g bis 2,5 g. Die Lösung wird unter Rückfluß gekocht. Mittels HPLC Analytik werden die prozentualen Anteile der Komponenten nach 4 und nach 7 Stunden bestimmt.

a) prozentuale Anteile nach 4 Stunden

Anteil CBD [%]	Anteil Δ^9 -THC [%]	Anteil Δ^8 -THC [%]	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Gewichtsteile		
				CBD	Molekularsieb	Zinkbromid
81,7	14,1	1,8	7,8	1	1	1
72,2	22,2	3,6	6,1	1	2	1
46,8	44,5	6,0	7,4	1	3	1
32,6	54,6	9,4	5,8	1	5	1

b) prozentuale Anteile nach 7 Stunden

Anteil CBD [%]	Anteil Δ^9 -THC [%]	Anteil Δ^8 -THC [%]	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Gewichtsteile		
				CBD	Molekularsieb	Zinkbromid
69,5	25,9	3,0	8,6	1	1	1
56,2	35,4	5,2	6,8	1	2	1
29,9	60,5	8,5	7,1	1	3	1
15,9	66,8	12,9	5,2	1	5	1

Beispiel 4:

- 5 Zu einer Lösung von 0,5 g Cannabidiol (CBD) in 80 ml Heptan werden 1,0 g Zinkbromid gegeben. Die Menge des Molekularsiebes (Porengröße 0,4 nm) wird variiert, von 0,5 g bis 2,5 g. Die Lösung wird unter Rückfluß gekocht. Mittels HPLC Analytik werden die prozentualen Anteile der Komponenten nach 4 und nach 7 Stunden bestimmt.

10

a) prozentuale Anteile nach 4 Stunden

Anteil CBD [%]	Anteil Δ^9 -THC [%]	Anteil Δ^8 -THC [%]	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Gewichtsteile		
				CBD	Molekularsieb	Zinkbromid
81,7	14,9	2,1	7,1	1	1	2
55,0	38,4	4,2	9,1	1	2	2
51,3	40,3	5,5	7,3	1	3	2
27,4	60,2	9,8	6,1	1	5	2

b) prozentuale Anteile nach 7 Stunden

Anteil CBD [%]	Anteil Δ^9 -THC [%]	Anteil Δ^8 -THC [%]	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Gewichtsteile		
				CBD	Molekularsieb	Zinkbromid
66,7	28,6	3,1	9,2	1	1	2
26,4	64,4	6,7	9,6	1	2	2
25,2	63,3	9,1	6,9	1	3	2
5,8	75,8	15,1	5,0	1	5	2

15

Beispiel 5:

- 20 Zu einer Lösung von 0,5 g Cannabidiol (CBD) in 80 ml Heptan werden 1,5 g Zinkbromid gegeben. Die Menge des Molekularsiebes (Porengröße 0,4 nm) wird variiert, von 0,5 g bis 2,5 g. Die Lösung wird unter Rückfluß gekocht.

Mittels HPLC Analytik werden die prozentualen Anteile der Komponenten nach 4 und nach 7 Stunden bestimmt.

a) prozentuale Anteile nach 4 Stunden

Anteil CBD [%]	Anteil Δ^9 -THC [%]	Anteil Δ^8 -THC [%]	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Gewichtsteile		
				CBD	Molekularsieb	Zinkbromid
82,8	13,7	1,8	7,4	1	1	3
59,0	35,2	4,0	8,8	1	2	3
41,7	49,0	6,2	7,9	1	3	3
28,2	59,1	10,1	5,8	1	5	3

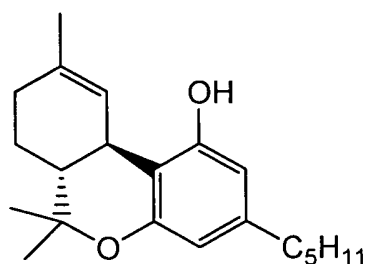
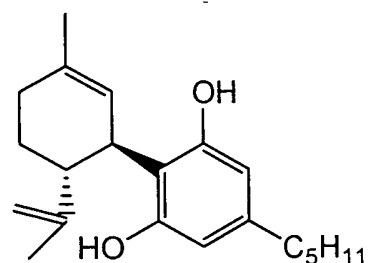
5

b) prozentuale Anteile nach 7 Stunden

Anteil CBD [%]	Anteil Δ^9 -THC [%]	Anteil Δ^8 -THC [%]	Δ^9 -THC/ Δ^8 -THC	Gewichtsteile		
				CBD	Molekularsieb	Zinkbromid
69,5	26,5	2,7	9,8	1	1	3
32,0	59,6	6,9	9,7	1	2	3
14,0	73,0	9,1	7,7	1	3	3
10,3	72,2	14,4	5,0	1	5	3

Ansprüche

- 5 1. Verfahren zur Herstellung von Dronabinol (A) ((6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)) aus Cannabidiol (CBD) (B) ((2-[1R-3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzoldiol))

**A****B**

10

dadurch gekennzeichnet, daß

Cannabidiol (CBD) (B) in einem organischen Lösungsmittel vorgelegt und in Gegenwart eines Molekularsiebs unter Erhitzen zu Δ^9 -THC cyclisiert wird.

15

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das in einem Lösungsmittel gelöste Cannabidiol mit dem Molekularsieb unter Erhitzen unter Rückfluß in Kontakt gebracht wird.

20

3. Verfahren gemäß Anspruch 1-2, dadurch gekennzeichnet, daß das Cannabidiol-Lösungsmittelgemisch bis zum Siedepunkt des Umsetzungsgemisches, umfassend Molekularsieb und Cannabidiol gemäß Anspruch 1, erhitzt wird.

25

4. Verfahren gemäß Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel im wesentlichen wasserfrei ist.

5

5. Verfahren gemäß Anspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ausgewählt ist aus aliphatischen Kohlenwasserstoffen insbesondere Pentan, Hexan, n-Hexan, n-Heptan; aromatischen Kohlenwasserstoffen, insbesondere Benzol, Toluol, Xylol; halogenierten Kohlenwasserstoffen, insbesondere Dichlormethan, Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen, Tetrachlorethen, Methylenchlorid; Petrolethern; cyclischen Aliphaten, insbesondere Cyclohexan und Mischungen daraus.

15 6. Verfahren gemäß Anspruch 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel vorgetrocknet wird.

20 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Vortrocknung unter Verwendung von Natrium, Natrium-, Calcium-, Magnesiumsulfat und/oder einem Molekularsieb ausgeführt wird.

25 8. Verfahren gemäß Anspruch 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß die Cyclisierung unter Schutzgas, bevorzugt N₂, Ar oder Mischungen daraus, ausgeführt wird.

30 9. Verfahren gemäß Anspruch 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekularsieb eine Porengröße von 0,2-1 nm, bevorzugt 0,4 nm aufweist.

35 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekularsieb ein Molekularsieb mit einer Porengröße von 0,4 nm ist.

11. Verfahren gemäß Anspruch 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß dem Umsetzungsgemisch zusätzlich Lewis-Säure, bevorzugt eine im wesentlichen wasserfreie Lewis-Säure zugesetzt wird.

5

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Lewis-Säure Zinksalze, Zinnsalze, Magnesiumsalze und/oder Silbersalze, bevorzugt als Halogenide oder Trifluormethansulfonate umfaßt.

10

13. Verfahren gemäß Anspruch 11-12, dadurch gekennzeichnet, daß die Lewis-Säure Zinkbromid ist.

15

14. Verfahren gemäß Anspruch 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtverhältnis Cannabidiol (2)/Molekularsieb 5:1 bis 1:5, bevorzugt 1:1 beträgt.

20

15. Verfahren gemäß Anspruch 11-13, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Cannabidiol (2)/Molekularsieb/Lewis-Säure zwischen 5:1:1, 1:5:1 und 1:1:5, bevorzugt bei 1:2:2 oder bei 1:2:3 liegt.

25

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Molekularsieb in der Mischung gleich oder erhöht, gegenüber dem Anteil der Lewis-Säure ist.

30

17. Verfahren gemäß Anspruch 1-16, dadurch gekennzeichnet, daß das Molekularsieb ausgewählt ist aus Molekularsieben auf Basis von kristallinen Zeolith-Strukturen oder Molekularsieben auf Basis von synthetischen Zeolith-Analoga.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C37/14 C07C39/23 C07D311/80

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)

C07C C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 51 427 C1 (MUELLER, ADAM) 13 June 2002 (2002-06-13) cited in the application paragraphs [0052], [0070]	1-17
X	US 5 342 971 A (HERLT ET AL) 30 August 1994 (1994-08-30) cited in the application claims 1,3,4	1,3,4
X	DE 41 00 441 A1 (HEINRICH MACK NACHF.) 16 July 1992 (1992-07-16) cited in the application example 2 claim 14	1-17
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

18 September 2006

Date of mailing of the international search report

02/10/2006

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

Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/005250

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 025 516 A (RAZDAN ET AL) 24 May 1977 (1977-05-24) cited in the application claims 1,10 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005250

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10051427	C1	13-06-2002	AT 303142 T	15-09-2005
			AU 1824202 A	29-04-2002
			BR 0114717 A	14-10-2003
			CA 2424356 A1	01-04-2003
			CN 1469741 A	21-01-2004
			CZ 20030843 A3	13-08-2003
			DE 50107311 D1	06-10-2005
			DK 1326598 T3	28-11-2005
			EA 4520 B1	24-06-2004
			WO 0232420 A1	25-04-2002
			EP 1326598 A1	16-07-2003
			ES 2243580 T3	01-12-2005
			HU 0303002 A2	29-12-2003
			JP 2004511517 T	15-04-2004
			MX PA03003295 A	13-12-2004
			NZ 525118 A	26-11-2004
			PL 362446 A1	02-11-2004
			PT 1326598 T	30-11-2005
			SK 3292003 A3	11-09-2003
			US 2004049059 A1	11-03-2004
			ZA 200302489 A	05-07-2004
US 5342971	A	30-08-1994	AT 151074 T	15-04-1997
			AU 668460 B2	02-05-1996
			AU 5834594 A	19-07-1994
			CA 2117609 A1	07-07-1994
			DE 69309449 D1	07-05-1997
			WO 9414790 A1	07-07-1994
			EP 0628037 A1	14-12-1994
DE 4100441	A1	16-07-1992	AT 121066 T	15-04-1995
			DK 494665 T3	28-08-1995
			EP 0494665 A1	15-07-1992
			ES 2071351 T3	16-06-1995
			JP 2637659 B2	06-08-1997
			JP 6340650 A	13-12-1994
			US 5227537 A	13-07-1993
US 4025516	A	24-05-1977	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005250

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07C37/14 C07C39/23 C07D311/80

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07C C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 51 427 C1 (MUELLER, ADAM) 13. Juni 2002 (2002-06-13) in der Anmeldung erwähnt Absätze [0052], [0070]	1-17
X	US 5 342 971 A (HERLT ET AL) 30. August 1994 (1994-08-30) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,3,4	1,3,4
X	DE 41 00 441 A1 (HEINRICH MACK NACHF.) 16. Juli 1992 (1992-07-16) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 2 Anspruch 14	1-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. September 2006

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/10/2006

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

Cortés, José

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005250

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 025 516 A (RAZDAN ET AL) 24. Mai 1977 (1977-05-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,10 -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005250

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10051427	C1	13-06-2002	AT 303142 T 15-09-2005
			AU 1824202 A 29-04-2002
			BR 0114717 A 14-10-2003
			CA 2424356 A1 01-04-2003
			CN 1469741 A 21-01-2004
			CZ 20030843 A3 13-08-2003
			DE 50107311 D1 06-10-2005
			DK 1326598 T3 28-11-2005
			EA 4520 B1 24-06-2004
			WO 0232420 A1 25-04-2002
			EP 1326598 A1 16-07-2003
			ES 2243580 T3 01-12-2005
			HU 0303002 A2 29-12-2003
			JP 2004511517 T 15-04-2004
			MX PA03003295 A 13-12-2004
			NZ 525118 A 26-11-2004
			PL 362446 A1 02-11-2004
			PT 1326598 T 30-11-2005
			SK 3292003 A3 11-09-2003
			US 2004049059 A1 11-03-2004
			ZA 200302489 A 05-07-2004
US 5342971	A	30-08-1994	AT 151074 T 15-04-1997
			AU 668460 B2 02-05-1996
			AU 5834594 A 19-07-1994
			CA 2117609 A1 07-07-1994
			DE 69309449 D1 07-05-1997
			WO 9414790 A1 07-07-1994
			EP 0628037 A1 14-12-1994
DE 4100441	A1	16-07-1992	AT 121066 T 15-04-1995
			DK 494665 T3 28-08-1995
			EP 0494665 A1 15-07-1992
			ES 2071351 T3 16-06-1995
			JP 2637659 B2 06-08-1997
			JP 6340650 A 13-12-1994
			US 5227537 A 13-07-1993
US 4025516	A	24-05-1977	KEINE