

(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
22. November 2007 (22.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/131813 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/775 (2006.01) C08G 8/24 (2006.01)
A61K 31/795 (2006.01) C08G 14/08 (2006.01)
C08G 8/18 (2006.01) C14C 3/20 (2006.01)

(74) Anwalt: **HÖRSCHLER, Wolfram, J.**; ISENBRUCK
BÖSL HÖRSCHLER WICHMANN HUHN, 68165
Mannheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/051887

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Februar 2007 (28.02.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

06114062.0 17. Mai 2006 (17.05.2006) EP
06114063.8 17. Mai 2006 (17.05.2006) EP

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESellschaft** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HÜFFER, Stephan**
[DE/DE]; Bauernwiesenstrasse 21, 67063 Ludwigshafen
(DE). **GARNIER, Sebastien** [FR/DE]; Breslauer Strasse
13, 69469 Weinheim (DE). **REESE, Oliver** [DE/DE];
Hoppensack 12b, 49448 Lemförde (DE). **SCHERR,
Günter** [DE/DE]; An der Mittagsweide 17, 67065 Lud-
wigshafen (DE). **ROSER, Joachim** [DE/DE]; L8, 6,
68161 Mannheim (DE). **MROWIETZ, Ulrich** [DE/DE];
Laubenkoppel 24b, 24119 Kronshagen (DE).

(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: CONDENSATION PRODUCTS, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE THEREOF IN MEDICAMENTS,
AS DISINFECTANTS OR AS A TANNIN

(54) Bezeichnung: KONDENSATIONSPRODUKTE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWEN-
DUNG IN ARZNEIMITTELN, ALS DESINFEKTIONSMITTEL ODER ALS GERBSTOFF

(57) Abstract: The invention relates to a condensation product that can be obtained by the reaction of a1) at least one aromatic or heteroaromatic, said aromatic or heteroaromatic being substituted with at least one hydroxy group (-OH) and at least one carboxy group (-COOH), the hydroxy and carboxy groups being present in the form of salts, a2) at least one carbonyl compound, a3) optionally at least one sulphonating agent, a4) optionally at least one urea derivative, and a5) optionally at least one additional aromatic or heteroaromatic, or a physiologically compatible salt thereof, on the condition that component a1) is not salicylic acid or sulphasalicylic acid, if component a4) is melamine.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Kondensationsprodukt erhältlich durch Umsetzung von a1) mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten, wobei der Aromat oder Heteroaromat mit mindestens einer Hydroxy- (-OH) und mindestens einer Carboxy-Gruppe (-COOH) substituiert ist, und wobei die Hydroxy- und/oder Carboxy-Gruppe in Salzform vorliegen können, a2) mindestens einer Carbonylverbindung, a3) gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat, und a5) gegebenenfalls mindestens einen weiteren Aromaten oder Heteroaromaten, oder ein physiologisch verträgliches Salz davon unter der Voraussetzung, dass die Komponente a1) nicht Salicylsäure oder Sulfosalicylsäure ist, wenn die Komponente a4) Melamin ist.

WO 2007/131813 A1

Kondensationsprodukte, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln, als Desinfektionsmittel oder als Gerbstoff

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft ein Kondensationsprodukt (synthetischer Gerbstoff), wie nachfolgend definiert, der gegebenenfalls als Gemisch mit mindestens einem weiteren Gerbstoff vorliegen kann, sowie Verfahren zur Herstellung eines solchen Kondensationsproduktes, dessen Verwendung als Arzneimittel sowie pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend ein solches Kondensationsprodukt. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung des Kondensationsproduktes als Desinfektionsmittel beispielsweise in Tierstallungen und ein Desinfektionsmittel enthaltend ein solches Kondensationsprodukt. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung des Kondensationsproduktes als Gerbstoff.

15

Gerbstoffe lassen sich prinzipiell in drei Hauptklassen einteilen (siehe Römpps Chemie Lexikon, 9. Auflage (1995), Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort "Gerbstoffe", Seiten 1541 bis 1542):

20

1. anorganische Gerbstoffe wie Chrom(III)-Salze oder Polyphosphate; 2. synthetische organische Gerbstoffe, die meist erhältlich sind durch Sulfonierung löslich gemachter Aldehyd-Kondensationsprodukte von aromatischen Grundkörpern, insbesondere von Phenol, Kresol, Naphthalin und Naphtol; sowie 3. Gerbstoffe von pflanzlichem Ursprung, wie sie in Blättern (Tee), Samen (Kaffee), Beeren, Gallen oder Hölzern vorkommen können. Im engeren Sinne versteht man unter Gerbstoffe von pflanzlichem Ursprung die sogenannten Gerbsäuren beziehungsweise Tannine.

25

Sowohl die Gerbstoffe pflanzlichen Ursprungs (nachfolgend als pflanzlicher oder natürlicher Gerbstoff bezeichnet) als auch die synthetischen organischen Gerbstoffe (nachfolgend als synthetischer Gerbstoff bezeichnet) werden in der Literatur teilweise mit antiviraler Wirkung in Zusammenhang gebracht. Dies trifft insbesondere auf pflanzliche oder synthetische Gerbstoffe zu, die als sogenannte Polyphenole bezeichnet werden.

30

Beispielsweise werden für pflanzliche Gerbstoffe wie Tannine in T. Okuda, Phytochemistry, Band 66 (2005), Seiten 2012 bis 2031 oder Fukuji et al., Antiviral Res. 11 (1989), Seiten 285 bis 298 eine antivirale Aktivität (insbesondere gegen Herpes simplex) sowie eine Antitumoraktivität dieser natürlichen Gerbstoffe beschrieben.

35

Weiterhin wird auch Propolis, das von Bienen aus den Knospen, Rinden und Harzen bestimmter Bäume gesammelt wird und pflanzliche Gerbstoffe enthält, unter anderem

40

eine antivirale Aktivität, beispielsweise gegen Herpes simplex, zugeschrieben. Propolis, das ein komplexes Gemisch ist und u.a. Polyphenol enthält, kann sich je nach Bienenvolk aus bis zu 200 verschiedenen Inhaltsstoffen zusammensetzen, insbesondere sind dies Chalkone, Flavanone, Flavone und Flavanole (S. Bogdanov, Schweizerisches Zentrum für Bienenforschung; Artikel erhältlich aus dem Internet; http://www.apis.admin.ch/de/bienenprodukte/docs/produkte/propolis_d.pdf).

Auch im Fall von synthetischen Gerbstoffen sind pharmazeutische Anwendungen bereits bekannt. So betrifft WO 95/14479 ein Kondensationspolymer aus aromatischen Sulfonsäuren und einem Aldehyd zur Inhibierung des HIV-Virus'. Dort wird beschrieben, dass je höher das Molekulargewicht des Polymers ist, umso größer ist dessen therapeutische Aktivität. Besonders bevorzugt werden durch molekülgrößenabhängige Trennverfahren Kondensationspolymere mit einem M_w -Gewicht zwischen 4000 und 12.000 g/mol erhalten. WO 95/14479 offenbart jedoch keine synthetischen Gerbstoffe, die auf Aromaten oder Heteroaromaten mit mindestens einem Carboxy- und mindestens einer Hydroxygruppe beruhen. Sinngemäßes gilt für US-A 4,604,404, worin die Verwendung von beispielsweise sulfonierten Naphthalin-Formaldehyd-Kondensationspolymeren zur Bekämpfung des Herpes simplex-Virus' beschrieben wird. Ähnliche Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel sind in US-A 5,088,400 und US-A 4,364,927 beschrieben.

Weiterhin beschreibt DE-A 33 41 122 äußerlich anzuwendende virucide Arzneimittel, insbesondere gegen Herpes labialis sowie Viruserkrankungen der Haut. Bei diesen Arzneimitteln handelt es sich um synthetische Gerbstoffe, hergestellt durch Kondensation von beispielsweise Harnstoff mit Phenol/Kresol, Formaldehyd sowie einem Sulfonierungsmittel.

In DE-A 10 2004 034613 werden Kondensationsprodukte beschrieben, die erhältlich sind durch Umsetzung von mindestens einem Aromaten, mindestens einem Sulfonierungsmittel, mindestens einer Carbonylverbindung und gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat. Im Anschluss an die Synthese werden die Kondensationsprodukte mindestens einem molekülgrößenabhängigen Trennverfahren unterzogen. Dabei wurde das Kondensationsprodukt in drei Fraktionen, eine hochmolekulare, eine mittelmolekulare sowie eine niedermolekulare Fraktion aufgetrennt. Es wurde festgestellt, dass die hochmolekularen Fraktionen eine verbesserte Wirksamkeit hinsichtlich der Inhibierung der Aktivität des Enzyms humane Leukozyten-Elastase aufweisen im Vergleich zu den entsprechenden mittelmolekularen Fraktionen dieser Kondensationsprodukte.

Die deutsche Anmeldung mit der Nummer 10 2005 050 193.1 sowie EP-A 0 301 406 betreffen synthetische Gerbstoffe, insbesondere niedermolekulare Gerbstoffe, für die keine Verwendung als Arzneimittel beschrieben ist.

- 5 EP-A 0 301 406 betrifft Kondensationsprodukte, erhältlich durch Umsetzung von Melamin mit Glyoxal oder Glyoxylsäure. Gegebenenfalls wird eine aromatische Verbindung mit einkondensiert, ausgewählt aus Phenolsulfonsäure, Sulfosalicylsäure, Salicylsäure oder 8-Hydroxychinolin. In EP-A 0 301 406 explizit offenbarte Verbindungen sind nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Außer in EP-A 0 301 406 wird jedoch in keinem der vorgenannten Dokumente, die synthetische Gerbstoffe (Kondensationsprodukte) als solche auf der Basis von Aromaten oder deren Verwendung als Arzneimittel betreffen, beschrieben, dass die im jeweiligen Kondensationsprodukt eingesetzte Aromatenkomponente Verbindungen sein können, die mit mindestens einer Hydroxy- und mit mindestens einer Carboxygruppe substituiert sind beziehungsweise den Salzen davon.

Der Erfindung lag somit die Aufgabe zugrunde, weitere Arzneimittel bereitzustellen, die als antivirales Agens geeignet sind, vorzugsweise sollen diese neuen Arzneimittel eine verbesserte Wirkung gegenüber Viren wie beispielsweise dem Herpes simplex-Virus aufweisen. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch ein Kondensationsprodukt erhältlich durch Umsetzung von

- a1) mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten, wobei der Aromat oder Heteroaromat mit mindestens einer Hydroxy- (-OH) und mindestens einer Carboxygruppe (-COOH) substituiert ist, und wobei die Hydroxy- und/oder Carboxygruppe in Salzform vorliegen können,
- 25 a2) mindestens einer Carbonylverbindung,
- a3) gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel
- a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat, und
- 30 a5) gegebenenfalls mindestens einen weiteren Aromaten oder Heteroaromaten,

oder ein physiologisch verträgliches Salz davon,
unter der Voraussetzung, dass die Komponente a1) nicht Salicylsäure oder Sulfosalicylsäure ist, wenn die Komponente a4) Melamin ist.

35

Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung ist darin zu sehen, dass die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte eine deutlich verbesserte Wirksamkeit als antivirales Agens, beispielsweise gegenüber dem Herpes simplex-Virus sowie weiteren Viren, aufweisen. Die verbesserte Wirksamkeit wird insbesondere dadurch erzielt, dass ein Kondensationsprodukt hergestellt wird aus mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten, der

40

- mit mindestens einer Hydroxy- und mindestens einer Carboxygruppe substituiert ist (Komponente a1)), wobei die Hydroxy- und/oder Carboxygruppe auch teilweise oder vollständig in Salzform vorliegen können. Insbesondere tritt eine deutlich verbesserte Wirksamkeit bei der Verwendung von Gallussäure oder Salzen der Gallussäure auf.
- 5 Die verbesserte Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte liegt sowohl gegenüber herkömmlichen synthetischen Gerbstoffen auf Phenolbasis als auch gegenüber pflanzlichen Gerbstoffen auf Gallussäurebasis, die beispielsweise in grünem Tee enthalten sind, vor.
- 10 Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Gemische ist darin zu sehen, dass in dem Fall, in dem ein erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt auf Formaldehyd-Basis als Gemisch mit einem weiteren synthetischen, formaldehydfreien Gerbstoff eingesetzt wird, insbesondere unter Verwendung von mindestens einem Kondensationsprodukt (C) oder (D), der Anteil an formaldehydhaltigen Komponenten in dem erfindungsgemä-
- 15 ßen Gemisch verringert werden kann. Die Aktivität dieser Gemische ist in Abhängigkeit vom Gehalt an erfindungsgemäßigem Kondensationsprodukt zumindest gleich, in der Regel jedoch besser als bei synthetischen Gerbstoffen gemäß dem Stand der Technik. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass Formaldehyd, das ein weit verbreitetes Edukt bei der Herstellung von synthetischen Gerbstoffen ist, von der Weltgesundheits-
- 20 behörde (WHO) mittlerweile als kanzerogenverdächtig eingestuft wird. Demzufolge sollte Formaldehyd bei der Synthese möglichst vermieden werden, da bei den erhaltenen Kondensationsprodukten immer ein gewisser Formaldehyd-Restgehalt freigesetzt wird. Da aber beispielsweise auch ein Apfel in geringen Konzentrationen Formaldehyd enthält, sind dementsprechend geringe Formaldehyd-Konzentrationen in pharmazeuti-
- 25 schen Zusammensetzungen tolerabel. Durch diese Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte wird jedoch der Formaldehydgehalt reduziert.

Nachfolgend wird das erfindungsgemäße Kondensationsprodukt näher definiert.

- 30 Das Kondensationsprodukt ist erhältlich durch Umsetzung der nachfolgenden Komponenten a1) und a2) sowie gegebenenfalls a3) bis a5).

- 35 a1) *mindestens ein Aromat oder Heteroaromat, wobei der Aromat oder Heteroaromat mit mindestens einer Hydroxy- (-OH) und mindestens einer Carboxygruppe (-COOH) substituiert ist, und wobei die Hydroxy- und/oder Carboxygruppe in Salzform vorliegen können*

Nachfolgend werden zunächst die Begriffe Aromat und Heteroaromat definiert ohne Berücksichtigung der in jedem Aromat oder Heteroaromat jeweils zwingend vorhande-

nen Substituenten (Gruppen) Hydroxy (-OH) und Carboxy (-COOH) oder die entsprechende Salzform dieser beiden Substituenten.

5 Unter Aromat sind Verbindungen mit mindestens einem Phenylring zu verstehen, der substituiert sein kann und der auch mehrere kondensierte Phenylsysteme umfassen kann, beispielsweise Naphthylsystem, Phenanthrensysteme und Anthracensysteme. gegebenenfalls können bei bi- oder polycyclischen Systemen auch einzelne Cyclen ganz oder teilweise gesättigt sein, vorausgesetzt, dass mindestens ein Zyklus aroma-

10 tisch ist. Bevorzugte Beispiele für Aromaten sind Benzol, Naphthalin und Anthracen.

Als Heteroaromat werden in der vorliegenden Erfindung aromatische Systeme bezeichnet, die vorzugsweise monocyclische oder bicyclische, gegebenenfalls auch polycyclisch sind und die mindestens ein Heteroatom enthalten, vorzugsweise ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Beispiele für einen Heteroaromaten sind: Pyr-

15 rol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, 1,3-Oxazol (= Oxazol), 1,2-Oxazol (= Isoxazol), Oxadiazol, 1,3-Thiazol (= Thiazol), 1,2-Thiazol (= Isothiazol), Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, 1,2,3-Triazin, 1,2,4-Triazin, 1,3,5-Triazin, 1,2,4,5-Tetrazin, Indazol, Indol, Benzothiophen, Benzofuran, Benzothiazol, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin, Chinazolin, Cinnolin, Chinoxalin, Phthalazin, Thie-

20 nothiophen, 1,8-Naphthyridin, andere Naphthyridine, Purin oder Pteridin.

Sofern es sich nicht um monocyclische Systeme handelt, ist bei jedem der vorgenannten Heteroaromaten für den zweiten Ring auch die gesättigte Form (Perhydroform) oder die teilweise ungesättigte Form (beispielsweise die Dihydroform oder Tetrahydro-

25 form) oder die maximal ungesättigte (nicht-aromatische) Form mit umfasst, sofern die jeweiligen Formen bekannt und stabil sind. Die Bezeichnung Heteroaromat umfasst somit in der vorliegenden Erfindung beispielsweise auch Bi- oder Polycyclen, in denen (im Falle des Bicyclus) sowohl beide Ringe aromatisch sind als auch Bicyclen, in denen nur ein Ring aromatisch ist.

30 Solche Beispiele für Heteroaromaten sind: 3H-Indolin, 2(1H)-Chinolinon, 4-Oxo-1,4-dihydrochinolin, 2H-1-Oxoisochinolin, 1,2-Dihydrochinolin, 3,4-Dihydrochinolin, 1,2-Dihydroisochinolinyl, 3,4-Dihydroisochinolin, Oxindolyl, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 5,6-Dihydrochinolin, 5,6-Dihydroisochinolin, 5,6,7,8-Tetra-

35 hydrochinolin oder 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin.

Außer den zwingend vorhandenen Substituenten (mindestens einmal) Hydroxy und (mindestens einmal) Carboxy können die in Komponente a1) enthaltenen Aromaten oder Heteroaromaten gegebenenfalls mindestens einen weiteren Substituenten auf-

weisen. Sofern ein oder mehrere weitere Substituenten vorhanden sind, werden diese unabhängig voneinander gewählt aus:

- 5 C₁-C₁₀-Alkylgruppen wie beispielsweise wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, sec.-Pentyl, neo-Pentyl, 1,2-Dimethylpropyl, iso-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sec.-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl; besonders bevorzugt C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl,
- 10 C₂-C₁₀-Alkenylgruppen, insbesondere Vinyl, 1-Allyl, 3-Allyl, 2-Allyl, cis- oder trans-2-Butenyl, ω-Butenyl,
- 15 C₆-C₁₄-Arylgruppen, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 1-Anthryl, 2-Anthryl, 9-Anthryl, 1-Phenanthryl, 2-Phenanthryl, 3-Phenanthryl, 4-Phenanthryl und 9-Phenanthryl, bevorzugt Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, besonders bevorzugt Phenyl,
- oder Benzylgruppen.
- 20 Vorzugsweise enthält die Komponente a1) einen Aromat, bevorzugt Benzol. Komponente a1) ist somit insbesondere mindestens ein Benzol, das mit mindestens einer Hydroxy- und mindestens einer Carboxygruppe substituiert ist, wobei die Hydroxy- und/oder Carboxygruppe in Salzform vorliegen können.
- 25 Bevorzugt ist die Komponente a1) ausgewählt aus Gallussäure (Trihydroxybenzoesäure), Salicylsäure oder Gemische davon, wobei die einzelnen Komponenten auch teilweise oder vollständig in Form von Salzen eingesetzt werden können, vorzugsweise als physiologisch verträgliche Salze. Bevorzugte physiologisch verträgliche Salze von Komponente a1) sind Alkalimetallsalze (insbesondere das Natriumsalz "Natriumgallat"
- 30 oder das Kaliumsalz), und Erdalkalisalze (z.B. Magnesiumsalz). Weitere bevorzugte Salze sind Bismutsalze, zum Beispiel Bismut(III)Gallat. Besonders bevorzugt ist die Komponente a1) Gallussäure. Gegebenenfalls kann Gallussäure in Form ihrer Salze (Gallate) eingesetzt werden.
- 35 a2) *mindestens eine Carbonylverbindung*
- Die Carbonylverbindung ist ausgewählt aus Aldehyden und Ketonen, bevorzugt mit mindestens einem Aldehyd wie Formaldehyd, Acetaldehyd oder Propionaldehyd und insbesondere mit Formaldehyd. Wünscht man Formaldehyd einzusetzen, so ist es bevorzugt, Formaldehyd in wässriger Lösung einzusetzen.
- 40

a3) gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel

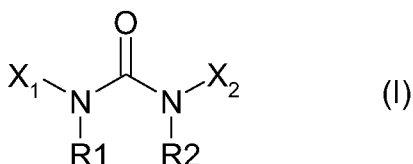
- 5 Geeignete Sulfonierungsmittel sind beispielsweise Schwefelsäure, insbesondere konzentrierte Schwefelsäure, weiterhin Oleum mit einem Gehalt an SO_3 von 1 bis 30 Gew.-%, weiterhin Chlorsulfonsäure und Amidosulfonsäure. Bevorzugt sind konzentrierte Schwefelsäure und Oleum mit einem Gehalt an SO_3 von 1 bis 15 Gew.-%.

a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat

10

Prinzipiell sind als Komponente a4) Harnstoff und alle Derivate davon geeignet. Bevorzugt ist ein Harnstoffderivat, das an jedem Stickstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom trägt.

- 15 Besonders bevorzugt wird mindestens einem Harnstoffderivat gewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



20

in denen die Variablen wie folgt definiert sind:

X^1 , X^2 sind verschieden oder vorzugsweise gleich und gewählt aus Wasserstoff und $-\text{CH}_2\text{OH}$,

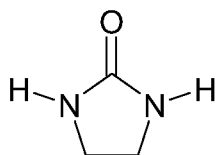
R^1 , R^2 sind verschieden oder vorzugsweise gleich und gewählt aus Wasserstoff,

- 25 C_1 - C_{10} -Alkyl wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, sec.-Pentyl, neo-Pentyl, 1,2-Dimethylpropyl, iso-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sec.-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl; besonders bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl, oder

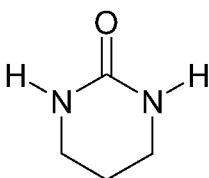
- 30 R^1 und R^2 bilden zusammen eine C_2 - C_{10} -Alkyleneinheit, unsubstituiert oder substituiert mit 2 bis 5 Hydroxylgruppen, wie beispielsweise $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-(\text{CH}_2)_6-$, $-(\text{CH}_2)_7-$, $-(\text{CH}_2)_8-$, $-(\text{CH}_2)_9-$, $-(\text{CH}-\text{OH})_2-$ (cis oder trans), vorzugsweise C_2 - C_4 -Alkylen; insbesondere $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, und $-(\text{CH}-\text{OH})_2-$ (cis oder trans).

35

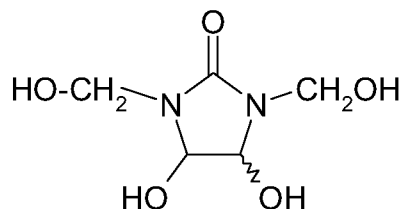
Ganz besonders bevorzugt sind (unsubstituierter) Harnstoff, Melamin oder die cyclischen Harnstoffderivate der Formeln I.1, I.2 oder I.3



I.1



I.2



I.3

5 a5) *gegebenenfalls mindestens einen weiteren Aromaten oder Heteroaromaten*

Die Komponente a5) umfasst alle Aromaten und Heteroaromaten, die nicht unter die Definition von Komponente a1) fallen. Komponente a5) umfasst somit alle Aromaten und Heteroaromaten, die nicht mit mindestens einer Hydroxy-(-OH) und mindestens einer Carboxygruppe (-COOH) substituiert sind (oder die Salzformen dieser Verbindungen). Die Definition der Begriffe "Aromat" und "Heteroaromat" entspricht denjenigen von Komponente a1). Komponente a5) umfasst demzufolge auch unsubstituierte Aromaten wie Benzol, mindestens eine Hydroxygruppe, aber keine Carboxygruppe aufweisende Verbindungen wie Phenol oder Resorcin sowie mindestens eine Carboxygruppe, aber keine Hydroxygruppe aufweisende Verbindungen wie Benzoesäure oder Phthalsäure.

Bevorzugt ist Komponente a5) mindestens ein Aromat oder Heteroaromat ausgewählt aus Benzol, Naphthalin, Anthracen, aromatischen Alkoholen, aromatischen Ethern und aromatischen Sulfonen, wobei die vorgenannten Verbindungen gegebenenfalls substituiert sein können.

Beispiele für bevorzugte Aromaten oder Heteroaromaten gemäß Komponente a5) sind:

25 Benzol, Toluol, ortho-Xylol, meta-Xylol, para-Xylol, Ethylbenzol, Cumol, para-Methylcumol, Biphenyl, 2-Methylbiphenyl, 3-Methylbiphenyl, 4-Methylbiphenyl, Bitolyl (4,4'-Dimethylbiphenyl), para-Terphenyl, Inden, Fluoren, Methylindene (Isomerengemisch). Naphthalin, 1-Methylnaphthalin, 2-Methylnaphthalin, 1,8-Dimethylnaphthalin, 2,7-Dimethylnaphthalin, Phenanthren, Anthracen, 9-Methylantracen, 9-Phenylantracen.

Als Beispiele für aromatische Alkohole seien genannt: Phenol, ortho-Kresol, meta-Kresol, para-Kresol, 2-Ethylphenol, 3-Ethylphenol, 4-Ethylphenol, 2,3-Dimethylphenol, 2,4-Dimethylphenol, 2,5-Dimethylphenol, 2,6-Dimethylphenol, 3,4-Dimethylphenol, 3,5-

Dimethylphenol, α -Naphthol, β -Naphthol, 9-Hydroxyanthracen als Tautomeres von Anthron, 9-Hydroxyphenanthren, Diphenylmethan, Phenyl-(2-methylphenyl)methan, Phenylparatolylmethan, Phenylmetatolylmethan.

- 5 Als Beispiele für aromatische Ether seien genannt: Diphenylether, Di-ortho-Tolylether, Di-meta-Tolylether und Di-para-Tolylether.

Als Beispiele für aromatische Sulfone seien Diphenylsulfon und Dihydroxydiphenylsulfon, insbesondere 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon genannt.

10

Besonders bevorzugt ist die Komponente a5) Phenol.

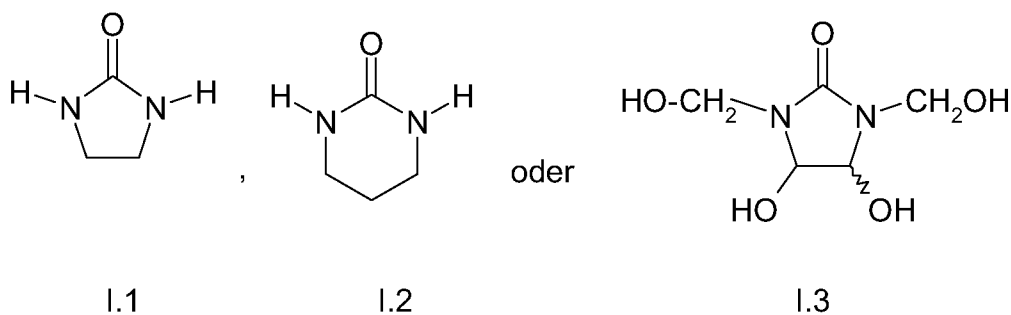
- In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung setzt man als Komponente a5) Mischungen aus mindestens 2 Aromaten ein, beispielsweise Mischungen von Naphthalin und Phenol, Naphthalin und Kresol (Isomerengemisch), Naphthalin und Diphenylether, Naphthalin und Ditolylether oder Phenol und Ditolylether.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das erfindungsgemäße Kondensationsprodukt erhältlich durch Umsetzung von

20

- a1) Gallussäure oder einem Salz der Gallussäure,
 a2) mindestens einem Aldehyd ausgewählt aus Formaldehyd, Acetaldehyd und Propionaldehyd
 a3) gegebenenfalls konzentrierter Schwefelsäure
 25 a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat ausgewählt aus Harnstoff, Melamin,



- 30 a5) gegebenenfalls Phenol

Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Kondensationsproduktes sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise werden sie in EP-A 37 250, DE-A 1 113 457,

Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Band A15, (5.Auflage) Weinheim 1990, S.259 - 282 oder DE-A 848 823 beschrieben.

5 Man kann dabei die einzelnen Komponenten a1) und a2) sowie gegebenenfalls a3) bis a5) in einer oder in mehreren Stufen umsetzen. Beispielsweise kann man zunächst

- a1) mindestens einen mit -COOH und -OH substituierten Aromaten oder Heteroaromaten
- 10 a3) mit gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel umsetzen und danach im selben Gefäß ohne vorherige Isolierung mit
- a2) mindestens einer Carbonylverbindung,
- a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat und
- a5) gegebenenfalls mindestens einen weiteren Aromaten oder Heteroaromaten umsetzen.

15

Alternativ kann dabei die Reihenfolge der Zugabe der Komponenten a1) und a5) vertauscht sein oder a1) und a5) werden mindestens einmal in Form eines Gemisches zugegeben.

20 Man kann in einer anderen Ausführungsform vorgehen, indem man

- a1) mindestens einen mit -COOH und -OH substituierten Aromaten oder Heteroaromaten
- a3) mit mindestens einem Sulfonierungsmittel umsetzt, das Produkt isoliert und dann mit dem Umsetzungsprodukt von
- 25 a2) mindestens einer Carbonylverbindung,
- a4) mindestens einem Harnstoffderivat und
- a5) mindestens einem weiteren Aromaten oder Heteroaromaten umsetzt.

30 Man kann in einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung die Komponenten a1) und a2) und gegebenenfalls a3), a4) und a5) in jeweils einer Portion zur Umsetzung bringen.

35 In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bringt man mindestens eine Komponente a1) bis a5) in mindestens zwei Portionen zur Umsetzung. Vorzugsweise sind dies die Komponenten a1), a2) und/oder a5), insbesondere die Komponente a2). Dies bedeutet, dass man die zweite Portion - in maximal äquimolaren Mengen zur ersten Portion - nach Umsetzung der übrigen Komponenten in das Reaktionsgefäß zugibt und eine sogenannte Nachkondensation durchführt.

In einer speziellen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bringt man mehrere Komponenten a1) und a2) und gegebenenfalls a3), a4) und a5) in mehreren Portionen zur Umsetzung.

- 5 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann man während der Umsetzung
- a6) einen oder mehrere weitere Komponenten zusetzen, beispielsweise NaHSO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, KHSO_3 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$, wässrige Alkalimetallhydroxidlösung, insbesondere
- 10 wässrige Natronlauge und wässrige Kalilauge, und wässriges Ammoniak. Weiterhin sind auch Komplexbildner als Komponente a6) geeignet, beispielsweise Komplexbildner auf Basis Ethylendiamin-Tetraessigsäure. Ein Beispiel für einen solchen Komplexbildner ist das Handelsprodukt Trilon B (BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland), das Ethylendiamintetraacetat (EDTA) enthält. Diese Komplexe
- 15 sind stabil gegen Temperatur- (vorzugsweise bis mindestens 100°C) und pH-Wert-Schwankungen. Die Komplexbildner fördern die Bildung von wasserlöslichen Komplexen mit Ionen. Die Komponente a6) dient insbesondere zur Einstellung des pH-Wertes sowie der Steuerung der Löslichkeit des Endprodukts
- 20 Sofern die Komponente a6) in den erfindungsgemäßen Kondensationsprodukten enthalten ist, beträgt das Verhältnis a1) zu a6) 10 bis 99 Gew.-% zu 1 bis 90 Gew.-%, insbesondere 30 bis 80 Gew.-% zu 20 bis 70 Gew.-%.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wählt man die Komponenten a1) bis a6) in folgendem Verhältnis:

25

- a1) im Bereich von insgesamt 10 bis 70 Gew.-% (Gewichtsprozent), bevorzugt insgesamt 20 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt insgesamt 35 bis 50 Gew.-%,
- 30 a2) im Bereich von insgesamt 5 bis 40 Gew.-%, bevorzugt insgesamt 10 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt insgesamt 15 bis 25 Gew.-%,
- a3) gegebenenfalls im Bereich von insgesamt 5 bis 50 Gew.-%, bevorzugt insgesamt 10 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt insgesamt 20 bis 30 Gew.-%, wobei Sulfonierungsmittel stets als SO_3 berechnet werden,
- 35
- a4) gegebenenfalls im Bereich von 0 bis insgesamt 30 Gew.-%, bevorzugt insgesamt 10 bis 25 und besonders bevorzugt 15 bis 25 Gew.-%,

a5) gegebenenfalls im Bereich von insgesamt 10 bis 70 Gew.-%, bevorzugt insgesamt 20 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt insgesamt 35 bis 50 Gew.-%,

5 wobei Gew.-% jeweils auf die Summe aller Komponenten a1) und a2), gegebenenfalls a1) bis a5), bezogen sind,

a6) im Bereich von 0 bis insgesamt 30 Gew.-%, bevorzugt bis insgesamt 25 Gew.-% und besonders bevorzugt insgesamt bis 20 Gew.-%,

10 wobei die Gew.-%-Angaben von a6) auf die Summe der Komponenten a1) und a2), gegebenenfalls a1) bis a5), bezogen sind.

Man kann beispielsweise bei Temperaturen im Bereich von 40 bis 200°C, bevorzugt 50 bis 110°C umsetzen. Üblicherweise passt man dabei die Temperatur der Umsetzung an a1) und a2) an. Wünscht man beispielsweise aromatische Alkohole umzusetzen, so ist es bevorzugt, bei Temperaturen im Bereich von 50 bis 110°C umzusetzen. Natürlich ist es auch möglich, während der Umsetzung ein gewisses Temperaturprofil einzustellen. So ist es beispielsweise möglich, zunächst bei 90 bis 100°C die Reaktion zu starten und nach einiger Zeit, beispielsweise nach 2 bis 10 Stunden, auf 40 bis 75°C abzu-
20 kühlen und die Umsetzung über einen Zeitraum von beispielsweise 1 bis 10 Stunden zu vervollständigen.

Man setzt beispielsweise bei Atmosphärendruck um, kann aber, falls es gewünscht ist, auch bei höheren Drücken, beispielsweise 1,1 bis 10 bar.

25 Durch die oben beschriebene Umsetzung erhält man Reaktionslösungen, die üblicherweise große Mengen an Säuren wie insbesondere Schwefelsäure oder - im Falle des Einsatzes von Chlorsulfonsäure - HCl enthalten. Weiterhin können Reaktionslösungen große Mengen an Alkalimetallsulfat und/oder Alkalimetallchlorid enthalten.

30 Im Anschluss an die oben beschriebene Umsetzung kann man mit beispielsweise wässriger Alkalimetallhydroxidlösung oder wässrigem Ammoniak einen pH-Wert im Bereich von 3 bis 10, bevorzugt 3,5 bis 9 einstellen.

35 Durch Zugabe von Wasser zu durch die oben beschriebene Umsetzung erhältliche Reaktionslösungen kann man durch Verdünnen mit Wasser einen Wassergehalt im Bereich von 70 bis 95 Gew.-%, bevorzugt 75 bis 90 Gew.-% einstellen.

40 Aufgrund der in der Komponente a1) zwingend vorhandenen Carboxyl- und Hydroxylgruppen sowie in den einzelnen Komponenten eventuell vorhandenen weiteren sau-

ren oder basischen Gruppen, umfasst die vorliegende Erfindung auch die entsprechend physiologisch oder toxikologisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte. Gegebenenfalls können die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte im Anschluss an deren Herstellung in physiologisch verträgliche Salze
5 überführt werden.

Physiologisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein physiologisch verträgliches
10 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Theophyllinessigsäure, Methylen-bis-b-oxynaphthoe-, Benzolsulfon-, Benzoe-,
15 Zitronen-, Ethansulfon-, Salicyl-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluor-essigsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

20 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

25 Die entsprechenden Salze der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte können durch herkömmliche Methoden, die dem Fachmann bekannt sind, erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder durch Anionen- oder
30 Kationenaustausch mit anderen Salzen.

Die vorliegende Erfindung schließt darüber hinaus alle Solvate der Kondensationsprodukte mit ein, beispielsweise Hydrate oder Addukte mit Alkohol, aktive Metaboliten sowie Derivate, die eine physiologisch annehmbare und abspaltbare Gruppe enthalten,
35 beispielsweise Ester oder Amide.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat eines erfindungsgemäßen Kondensationsproduktes, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in
40 der Lage ist, (direkt oder indirekt) ein erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt oder

einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden. Beispiele hierfür sind Acetyl-Phenoxyderivate, erhältlich durch Umsetzung von Essigsäureanhydrid und einer der vorhandenen Phenolgruppen.

- 5 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte. Solche Prodrugs können in vivo zu einem erfindungsgemäßen Kondensationsprodukt metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht und sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

10

Die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

15

- In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Kondensationsproduktes nach Umsetzung der Komponenten a1) und a2) sowie gegebenenfalls a3) bis a5) ein molekülgrößenabhängiges Trennverfahren durchgeführt werden, vorzugsweise eine Ultrafiltration unter Erhalt einzelner Fraktionen des erfindungsgemäßen Kondensationsproduktes, beispielsweise einer niedermolekulare, einer mittelmolekulare sowie einer hochmolekulare Fraktion. Sinngemäßes gilt auch für die nachstehend beschriebenen Kondensationsprodukte (B). Die hochmolekulare Fraktion hat beispielsweise eine M_w -Wert ≥ 9000 g/mol (M_w = gewichtsmittleres Molekulargewicht), vorzugsweise einen M_w -Wert von 10.000 bis 20 100.000 g/mol. Die niedermolekulare Fraktion hat vorzugsweise einen M_w -Wert von 300 bis 3000 g/mol. Vorzugsweise beträgt in der hochmolekularen Fraktion das Verhältnis $M_w/M_n < 10$, insbesondere $M_w/M_n < 5$ (M_n = zahlenmittleres Molekulargewicht).

25

- An molekülgrößenabhängigen Trennverfahren sind beispielsweise geeignet: Präparative Gelpermeationschromatographie und Membrantrennverfahren wie beispielsweise die Mikrofiltration, die Nanofiltration und insbesondere die Ultrafiltration. Auch Kombinationen von Mikrofiltration und Ultrafiltration sind geeignet. Mikrofiltrationen und Ultrafiltrationen und dafür erforderliche Membranen sind als solche bekannt und beschrieben beispielsweise in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6. Auflage, Bd. 30 21, Wiley-VCH Weinheim, S. 243 – 321. Nanofiltrationen und die dazu gehörigen Membranen sind als solche ebenfalls bekannt und beschrieben in R. Rautenbach, „Membranverfahren“, Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997.

35

- Ultrafiltrationen sind als solche bekannt und werden im Allgemeinen als Querstromultrafiltrationen betrieben. Als Membranen sind handelsübliche Membranen geeignet, die 40

beispielsweise aus organischen Materialien wie Polysulfonen oder Polyvinylidenfluorid oder bevorzugt aus anorganischen Materialien wie beispielsweise TiO_2 , ZrO_2 oder Al_2O_3 hergestellt werden. Übliche Formen sind Kapillar-, Rohr- und Flachmembranen, letztere in Form von Membrankissen oder Spiralwickelmodulen.

5

Beispielsweise wendet man bei Membrantrennverfahren und insbesondere bei Ultrafiltrationen eine transmembrane Druckdifferenz, d.h. eine Druckdifferenz zwischen Feed und Permeat, im Bereich von 1 bis 200 bar, bevorzugt im Bereich von 1,2 bis 100 bar an.

10

In einer Ausführungsform liegt die Temperatur der nach Membrantrennverfahren behandelten Reaktionslösung im Bereich von 20 bis 70 °C, bevorzugt 25 bis 35 °C.

15 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung setzt man mindestens eine Membran mit einem molecular weight cut-off im Bereich von 1000 Dalton, bevorzugt 2000 Dalton, besonders bevorzugt 5000 Dalton, ganz besonders bevorzugt 7500 Dalton und noch mehr bevorzugt von 15.000 Dalton. Der molecular weight cut-off wird auch als Trenngrenze bezeichnet.

20 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung führt man die Ultrafiltration so durch, dass man ein bestimmtes Massenverhältnis von Permeat zu Retentat am Ende der Ultrafiltration einstellt. Die Retentatmenge bleibt üblicherweise bei der Ultrafiltration durch ständiges Nachdosieren von Wasser konstant, die Permeatmenge steigt im Laufe der Filtrationszeit an. Übliche Werte liegen im Bereich von 0,5:1 bis 10:1, bevorzugt 25 0,8:1 bis 5:1, besonders bevorzugt 1,0:1 bis 3:1.

Man erhält üblicherweise visuell im Wesentlichen transparente wässrige Lösungen von Kondensationsprodukten.

30 Es ist möglich, die Kondensationsprodukte aus den vorstehend beschriebenen Lösungen zu isolieren, beispielsweise durch Eindampfen des Wassers oder durch Sprühtrocknung.

35 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung haben die Kondensationsprodukte einen Salzgehalt an anorganischen Salzen wie beispielsweise Alkalimetallsulfat und Alkalimetallchlorid von 10 ppm bis weniger als 5 Gew.-%, bevorzugt weniger als 2 Gew.-%, besonders bevorzugt weniger als 1 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt weniger als 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Trockengewicht von Kondensationsprodukt. Der Salzgehalt lässt sich beispielsweise durch Ionenchromatographie (IC) ermitteln,

wie beispielsweise in Römpps Lexikon Chemie, 10. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, Band 2, Stichwort: Ionenchromatographie beschrieben.

5 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung haben die Kondensationsprodukte einen Restmonomergehalt von 10 ppm bis weniger als 5 Gew.-%, bevorzugt weniger als 2 Gew.-%, bezogen auf das Trockengewicht des Kondensationsprodukts. Als Restmonomer werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung nicht abreagierte Reaktanden a), c) und d) bezeichnet, die sich in Kondensationsprodukten befinden können. Der Restmonomergehalt lässt sich beispielsweise durch Gelpermeationschromatographie (GPC) oder vorzugsweise durch Ionenchromatographie (IC) oder
10 Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmen.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung haben erfindungsgemäße Kondensationsprodukte einen Gehalt von freier Carbonylverbindung a2) einschließlich als
15 Hydrat vorliegender Carbonylverbindung a2) im Bereich von 1 ppm bis weniger als 0,5 Gew.-%, bevorzugt 0,1 Gew.-% oder weniger, bezogen auf das Trockengewicht von erfindungsgemäßigem Kondensationsprodukt. In dieser Ausführungsform bezieht sich die Menge an freier Carbonylverbindung a2) natürlich auf die Carbonylverbindung a2), das man bei der Umsetzung von a1) und a2) und gegebenenfalls a3) bis a5) eingesetzt
20 hat. Hat man mehrere Carbonylverbindungen a2) eingesetzt, so bezieht sich der Gehalt an freier Carbonylverbindung a2) auf die Summe aller Carbonylverbindungen a2), die man bei der Umsetzung von a1) und a2) und gegebenenfalls a3) bis a5) eingesetzt hat. Die Bestimmung des Gehalts an freier Carbonylverbindung a2) kann man nach an sich bekannten Methoden durchführen. Ist Carbonylverbindung a2) bei Zimmertempe-
25 ratur fest oder flüssig, so kann man den Gehalt an freier Carbonylverbindung a2) beispielsweise durch Gaschromatographie oder HPLC bestimmen. Handelt es sich bei Carbonylverbindung a2) um Formaldehyd, so lässt sich er sich beispielsweise photometrisch bestimmen. Eine besonders bevorzugte Methode zur Bestimmung von freiem Formaldehyd ist die Umsetzung mit Acetylaceton und Ammoniumacetat zu Diacetyldihydrolutidin und photometrische Messung von Diacetyldihydrolutidin bei einer Wellen-
30 länge von 412 nm.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das vorstehend beschriebene Kondensationsprodukt als Gemisch mit mindestens einem (weiteren) Gerbstoff eingesetzt, insbesondere einem synthetischen oder pflanzlichen Gerbstoff. In einer Aus-
35 führungsform beträgt der M_w -Wert des weiteren Gerbstoffes ≤ 3000 g/mol, bevorzugt ist ein M_w -Wert zwischen 300 und 3000 g/mol.

Der weitere Gerbstoff kann sowohl ein anorganischer Gerbstoff, ein pflanzlicher Gerbstoff oder ein synthetischer Gerbstoff sein (siehe hierzu die vorstehend aufgeführte
40

Definition gemäß Römpps Chemie Lexikon, 9. Auflage (1995), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Stichwort: "Gerbstoffe", Seiten 1541 bis 1542). Vorzugsweise werden als weitere Gerbstoffe pflanzliche oder synthetische Gerbstoffe verwendet, besonders bevorzugt sind hierbei synthetische Gerbstoffe. In einer Ausführungsform sind solche Gerbstoffe bevorzugt, die kein Formaldehyd als Edukt enthalten.

Der weitere Gerbstoff kann in beliebiger Konzentration dem erfindungsgemäßen Kondensationsprodukt zugegeben werden. Vorzugsweise liegt das erfindungsgemäße Kondensationsprodukt in einem solchen Gemisch zu mindestens 50 Gew.-% bezogen auf die Summe der Gerbstoffe vor.

Beispiele für pflanzliche Gerbstoffe sind Tannine wie Catechine oder Gallussäurederivate wie Gallate. Pflanzliche Gerbstoffe, die auf Gallussäurederivaten (wie Gallaten) beruhen, unterscheiden sich von den erfindungsgemäßen Kondensationsprodukten insbesondere darin, dass die Letztgenannten in ihren chemischen Strukturen (eine Vielzahl von) $-CR^1R^2$ -Brücken (Vernetzungen) aufweisen, die von der eingesetzten Carbonylverbindung a2) stammen und die in pflanzlichen Gerbstoffen nicht vorhanden sind. Sofern beispielsweise Formaldehyd als Komponente a2) eingesetzt wird, weisen die Kondensationsprodukte $-CH_2$ -Brücken auf. Pflanzliche Gerbstoffe (Gallate) sind typischerweise oligomere Systeme, während es sich bei den Kondensationsprodukten gemäß der vorliegenden Erfindung vorzugsweise um Polymere handelt. In einer Ausführungsform haben die Kondensationsprodukte ein Molekulargewicht $M_w \geq 800$ g/mol, vorzugsweise ≥ 2500 g/mol, insbesondere 10000 bis 50000 g/mol.

Bevorzugte pflanzliche Gerbstoffe sind Tannine aus der Gruppe der Catechine, Epicatechine und Epigallocatechine und deren Gallate.

Als Tannin versteht man prinzipiell natürlich vorkommende Polyphenole, wie sie beispielsweise in T. Okuda Phytochemistry, Band 66 (2005), Seiten 2012 bis 2031 oder Römpp's Chemielexikon, 9. Auflage (1995), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Stichwort "Tannine", Seiten 4452 bis 4453 aufgeführt sind. Bevorzugte Tannine sind Ellagitannine und Dehydroellagitannine, insbesondere Geraniin, Dehydrogeraniin, Furosinin, Ascorgeraniin, Geraniinsäure, Mallotusinsäure, Pentagalloylglukose, Camelliatannin A, Casuariin, Euphorbin E, Camelliatannin F, Agrimoniin, Trapanin B, Oenothin A, Oenothin B oder Gemin D, Lignin und Ligninsulfonate. Weiterhin bevorzugt sind Catechine, Epicatechine und Epigallocatechine.

Beispiele für ein geeignetes Catechin oder Derivate davon umfassen insbesondere Flavan-3-ole, Flavan-3,4-diole (Leukoanthocyanidine) sowie Flavanone, Flavone, Chalkone oder Dihydrochalkone, Epicatechine und Epigallocatechine.

Beispiele für geeignete pflanzliche Gallussäurederivate sind beispielsweise in H. Sakagami et al, Anticancer Research 17 (1997), Seiten 377 bis 380 aufgeführt. Vorzugsweise sind dies Methyl-tri-O-methylgallat, tri-O-Methylgallussäure, Methyl-tri-O-acetyl-
5 gallat, Methylgallat, Ethylgallat, n-Propylgallat, Isoamylgallat, Laurylgallat, Stearyl-gallat, Epigallocatechingallat sowie Gallussäure.

Beispielsweise lassen sich auch Extrakte des grünen Tees als pflanzliche Gerbstoffe einsetzen, ebenso Extrakte von Kastanien oder Mimosa.

10

Synthetische Gerbstoffe als solche sowie Verfahren zu deren Herstellung sind dem Fachmann bekannt. Geeignete synthetische Gerbstoffe, vorzugsweise mit einem M_w -Wert ≤ 3000 g/mol, sind beispielsweise in EP-A 0 301 406 oder DE-A 10 2005 050 193.1 offenbart. Methoden, wie durch Steuerung der Syntheseparameter die Molmasse
15 in einem bestimmten Bereich gesteuert werden kann, sind dem Fachmann bekannt.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Gemische als synthetischen Gerbstoff mindestens eines der nachfolgend aufgeführten Kondensationsprodukte (B) bis (D).

20 Kondensationsprodukt (B)

Kondensationsprodukt (B) ist erhältlich durch Umsetzung von

- 25 b1) mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten,
- b2) mindestens einer Carbonylverbindung,
- b3) gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel und
- b4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat.

Die Komponenten b1) bis b4) entsprechen inklusive der bevorzugten Definitionen den
30 Komponenten a2) bis a5) des erfindungsgemäßen Kondensationsproduktes, wobei die Komponente b1) der Komponente a5) entspricht. Weiterhin ist im Gegensatz zu Komponente a5) außer Phenol auch Dihydroxydiphenylsulfon, insbesondere 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon, eine besonders bevorzugte Komponente b1).

35 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weisen die Kondensationsprodukte (B) einen M_w -Wert ≤ 3000 g/mol auf. Verfahren zur Herstellung von Kondensationsprodukten (B) mit einem niedrigen M_w -Wert (M_w -Wert ≤ 3000 g/mol) sind dem Fachmann bekannt. Solche Kondensationsprodukte lassen sich gezielt insbesondere durch Beeinflussung von Parametern wie Reaktionszeit, Temperatur (eher niedriger), die
40 Wahl der Monomere (beeinflusst die Reaktivität, insbesondere Verwendung von Di-

hydroxydiphenylsulfonen oder pH-Wert (schwach sauer) herstellen. Alternativ können Kondensationsprodukte (B) auch dadurch hergestellt werden, dass - wie für das erfindungsgemäße Kondensationsprodukt beschrieben - im Anschluss an die Synthese eines entsprechenden Kondensationsproduktes ein molekülgrößenabhängiges Trennverfahren, vorzugsweise eine Ultrafiltration, durchgeführt wird, wobei das Kondensationsprodukt (B) von allen übrigen Bestandteilen isoliert wird. Kondensationsprodukte (B) mit dem gewünschten M_w -Wert können insbesondere durch Verwendung einer Membrans mit einem geeigneten Molecular weight cut-off-Bereich von 1000 D - 2500D abgetrennt und isoliert werden.

Kondensationsprodukt (C)

Kondensationsprodukt (C) ist erhältlich durch Umsetzung von

- c1) Melamin und/oder Harnstoff,
- c2) Glyoxal, Glyoxylsäure oder einem Alkalisalz davon,
- c3) gegebenenfalls mindestens einer aromatische Verbindung mit mindestens einer phenolischen Hydroxylgruppe und
- c4) gegebenenfalls mindestens einer kondensierbaren Verbindung mit einer reaktiven stickstoffhaltigen Gruppe.

Die Kondensationsprodukte (C) als solche sowie Verfahren zu deren Herstellung sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise werden diese in EP-A 0 301 406 beschrieben und sind unter Bezugnahme in die vorliegende Erfindung mit aufgenommen.

Als Komponente c3) eignen sich beispielsweise Phenolsulfonsäure, Sulfosalicylsäure, Salicylsäure und 8-Hydroxychinolin oder 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon. Als Komponente c4) eignen sich Carbonsäureamide, Sulfonsäureamide, Imide, Harnstoffe, Amino- und Iminosäuren sowie Dialkylamine und Dialkanolamine. Beispiele dafür sind Acetamid, Benzoesäureamid, Formamid, Amidosulfonsäure, Succinimid, Glycin, Iminodiessigsäure, Phenylglycin, Harnstoff, Dicyandiamid, Diethanolamin oder Diethylamin. Saure Verbindungen können dabei in Form ihrer Alkalisalze einkondensiert werden. Besonders bevorzugt ist als Komponente c4) Acetamid und Amidosulfonsäure.

Ein bevorzugtes Kondensationsprodukt (C) ist erhältlich durch Umsetzung von

- c1) Melamin und/oder Harnstoff,
- c2) Glyoxal und/oder Glyoxylsäure sowie
- c4) gegebenenfalls Amidosulfonsäure.

Kondensationsprodukt (D)

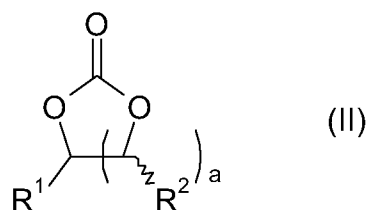
Kondensationsprodukt (D) ist erhältlich durch Umsetzung von

- 5 d1) mindestens einem cyclischen organischen Carbonat mit
 d2) mindestens einer Verbindung mit mindestens zwei nucleophilen Gruppen pro Molekül, gewählt aus Sulfonsäure-, Hydroxyl-, primären oder sekundären Amino- oder Mercaptogruppen.
- 10 Kondensationsprodukte (D) als solche sowie Verfahren zu deren Herstellung sind dem Fachmann bekannt, sie sind beispielsweise in der deutschen Anmeldung mit der Nummer DE-A 10 2005 050 193.1 offenbart und unter Bezugnahme in die vorliegende Erfindung mit aufgenommen.
- 15 Unter cyclischen organischen Carbonaten (Komponente d1) versteht man im Rahmen der vorliegenden Erfindung organische Kohlensäureester, die mindestens eine cyclische Gruppe aufweisen.

Bevorzugt handelt es sich bei cyclischen organischen Carbonaten um solche organischen Kohlensäureester, bei denen die Kohlensäureestergruppe Bestandteil eines cyclischen Systems ist.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wählt man cyclisches organisches Carbonat (d1) aus Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

25



wobei die Variablen wie folgt definiert sind:

- 30 R¹ gewählt aus C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder vorzugsweise linear, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, ganz bevorzugt Methyl und Ethyl, und ganz besonders bevorzugt Wasserstoff,
- 35 R² gegebenenfalls verschieden oder vorzugsweise gleich und unabhängig voneinander gewählt aus Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder vorzugsweise linear, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-

Butyl, tert.-Butyl, ganz bevorzugt Methyl und Ethyl, und ganz besonders bevorzugt jeweils gleich und Wasserstoff,

a eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 3, bevorzugt 2 und besonders bevorzugt 1.

5

Besonders bevorzugte cyclische organische Carbonate d1) sind Propylencarbonat oder Ethylencarbonat. Mischungen von Propylencarbonat ($R^1 = \text{Methyl}$, $R^2 = \text{Wasserstoff}$, $a = 1$) und Ethylencarbonat ($R^1 = R^2 = \text{Wasserstoff}$, $a = 1$), insbesondere bei Zimmertemperatur flüssige Mischungen von Propylencarbonat und Ethylencarbonat sind ebenfalls besonders bevorzugt.

10

Unter Komponente d2) werden solche Verbindungen verstanden, die zwei zu nucleophilen Reaktionen befähigte Gruppen wie beispielsweise Sulfonsäuregruppen, Hydroxylgruppen, Mercaptogruppen oder primäre oder sekundäre Aminogruppen aufweisen.

15

Beispiele für geeignete Verbindungen d2) können aufweisen:

mindestens zwei nucleophile Hydroxylgruppen pro Molekül,

mindestens zwei nucleophile Mercaptogruppen pro Molekül,

mindestens zwei nucleophile primäre oder sekundäre Aminogruppen pro Molekül, beispielsweise zwei oder drei nucleophile primäre oder sekundäre Aminogruppen pro Molekül,

20

mindestens eine nucleophile Hydroxylgruppe oder Mercaptogruppe und mindestens eine nucleophile primäre oder sekundäre Aminogruppe pro Molekül oder

mindestens eine nucleophile Hydroxylgruppe und mindestens eine nucleophile Mercaptogruppe pro Molekül,

25

mindestens eine nucleophile Hydroxylgruppe oder primäre oder sekundäre Aminogruppe und eine Sulfonsäuregruppe pro Molekül.

Schwefelsäure ist keine Verbindung d2) im Sinne der vorliegenden Erfindung.

30

Beispiele für nucleophile Hydroxylgruppen sind OH-Gruppen von primären und sekundären Alkoholen und insbesondere phenolische OH-Gruppen.

Beispiele für nucleophile Mercaptogruppen sind SH-Gruppen, aliphatisch oder aromatisch.

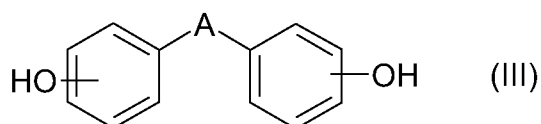
35

Beispiele für nucleophile Aminogruppen sind $-\text{NHR}^3$ -Gruppen, aliphatisch oder aromatisch, wobei R^3 gewählt wird aus Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, wie vorstehend definiert, und CN, oder die NH_2 -Gruppe von beispielsweise Amidosulfonsäure.

- OH-Gruppen und NH-Gruppen, die Bestandteile von Aminalgruppen, Halbaminalgruppen oder Hydratgruppen von Ketonen oder Aldehyden sind, sind keine nucleophilen Hydroxylgruppen beziehungsweise Aminogruppen im Sinne der vorliegenden Erfindung. Auch OH-Gruppen und NH-Gruppen, die Bestandteile von Carbonsäuregruppen oder Carbonsäureamidgruppen sind, sind keine nucleophilen Hydroxylgruppen beziehungsweise Aminogruppen im Sinne der vorliegenden Erfindung.

Bevorzugte Beispiele für Verbindungen d2) sind

- 10 i) Harnstoffe, unsubstituiert oder ein- oder zweifach N,N'-substituiert mit C₁-C₄-Alkyl, Biuret, insbesondere unsubstituierter Harnstoff,
- ii) heterocyclische Verbindungen mit mindestens zwei NH₂-Gruppen pro Molekül, beispielsweise Adenin und insbesondere Melamin,
- iii) Benzoguanamin, Dicyandiamid, Guanidin,
- 15 iv) Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



- 20 in denen A eine bivalente Gruppe bedeutet, beispielsweise -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CO-, -SO₂-, bevorzugt 4,4'-Dihydroxybiphenyl, 2,4'-Dihydroxydiphenylsulfon, besonders bevorzugt 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon, Mischungen von 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon und 2,4'-Dihydroxydiphenylsulfon, beispielsweise in einem Gewichtsverhältnis von 8 : 1 bis 8 : 1,5, sowie Bisphenol A.

25

Weitere bevorzugte Beispiele für Verbindung d2) sind 4-Hydroxyphenylsulfonsäure und Amidosulfonsäure.

- Besonders bevorzugte Verbindungen d2) sind ausgewählt aus Melamin, Biuret, Dicyanamid, Amidosulfonsäure und 4,4'-Dihydroxydiphenylsulfon.

- In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Gemische eingesetzt, in denen mindestens ein erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt und/oder mindestens ein synthetischer Gerbstoff mit einem M_w-Wert ≤ 3000 g/mol hergestellt werden unter Verwendung von mindestens einer Verbindung, die mindestens eine Hydroxylgruppe enthält beziehungsweise mit einer solchen Gruppe substituiert ist. Vorzugsweise wird dies erzielt, indem

35

die Komponente a5) mindestens eine Verbindung enthält, die mit mindestens einer Hydroxylgruppe substituiert ist und/oder

die Komponente b1) mindestens eine Verbindung enthält, die mit mindestens einer Hydroxylgruppe substituiert ist und/oder

5 die Komponente c3) vorhanden ist und/oder

die Komponente d2) mindestens eine Verbindung enthält mit mindestens einer Hydroxylgruppe als nucleophiler Gruppe.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden Gemische eingesetzt, bei denen der weitere Gerbstoff formaldehydfrei ist, vorzugsweise ein synthetischer formaldehydfreier Gerbstoff. Vorzugsweise wird dies erzielt, indem ein Kondensationsprodukt (C) oder Kondensationsprodukt (D) im Gemisch eingesetzt wird.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte, gegebenenfalls im Rahmen eines der vorstehend beschriebenen Gemische, als Arzneimittel beziehungsweise Medikament.

20 Die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte eignen sich insbesondere als antivirales Agens, also als Arzneimittel gegen Viren, auch als Virustatika oder virucide Mittel bezeichnet. Vorzugsweise eignen sie sich als antivirales Agens gegenüber humanen Papillomviren, speziell Typ 16, 18, 6 und 11, endogenen Retroviren, insbesondere HERV-Typ (Humane endogene Retroviren), Herpes-Viren, insbesondere HSV-1, HCMV-Viren (Humanes Zytomegalievirus) oder HIV-Viren.

25 Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte vorzugsweise als antivirales Agens gegenüber Coronaviren (z.B. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome)-assoziiertes Coronavirus), Flaviviren (z.B. West-Nil-Virus (WNV)), Togaviren (z.B. Chikungunyavirus) oder Paramoxyviren (z.B. Masern, Respiratorisches Syncytialvirus (RSV)).

30

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte (zur Herstellung von einem Medikament) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Genitalwarzen, Gebärmutterhalskrebs, allergischen oder nicht-allergischen Ekzemen, insbesondere Neurodermitis (endogenes Ekzem), Wundsein, Juckreiz, entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, insbesondere Arthritis, Rheuma, von melanomen Karzinomen, Entzündungen der Haut, Herpes, insbesondere Herpes labilis und Herpes simplex, Windpocken, Gürtelrose, Influenza oder Aids (HIV).

35

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei Arzneimitteln um Arzneimittel zur lokalen Behandlung von allergischen oder nicht-allergischen Ekzemen, Wundsein oder Juckreiz. Vorzugsweise wird in dieser Ausführungsform Neurodermitis (endogenes Ekzem) behandelt.

5

In einer speziellen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei Arzneimitteln um Arzneimittel zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Haut, bei denen es durch enzymatische Aktivität z.B. der humanen Leukozyten-Elastase zur Bildung von Bläschen, Pusteln und zur so genannten Spongiose in der

10 Oberhaut kommt. Die Arzneimittel werden bevorzugt äußerlich appliziert

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei Arzneimitteln um Arzneimittel gegen Viren, vorzugsweise Retroviren, beispielsweise RNS-Viren (Ribonucleinsäure-Viren) und DNS-Viren (Desoxyribonucleinsäure-Viren)

15 und insbesondere Herpes-Viren, beispielsweise Viren, die Herpes simplex (HS-Viren) erzeugen, oder auch um Viren, die Windpocken und Influenza erzeugen. Ferner ist anzumerken, dass die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sowohl gegen hydrophile als auch ebenso wirksam gegen lipophile/hydrophobe Viren eingesetzt werden können.

20 In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei Arzneimitteln um Arzneimittel gegen HIV-Viren (Human Imuno Deficiency Virus). Der HIV-Virus ist dafür bekannt, dass er Aids (Aquired Imuno Deficiency Syndrom) verursacht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt es sich bei Arzneimitteln um Arzneimittel gegen Humane Papillomviren sowie von endogenen Retroviren (HERV-Typ). Bei den Human-Papillomviren handelt es sich insbesondere um den Typ 16, 18, 6 und 11. In dieser Hinsicht eignen sich die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte insbesondere zur äußerlichen Medikation von Genitalwarzen und Gebärmutterhalskrebs. Im Zusammenhang mit der Behandlung von

25

30

HERV-Viren (insbesondere HERV-K) eignen sich die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukt zur Behandlung von Autoimmunkrankheiten (Arthritis) sowie präventiv gegen melanome Karzinome.

In den vorstehenden Ausführungen umfasst der Begriff Behandlung auch die Prophylaxe, Therapie oder Heilung der vorgenannten Krankheiten.

35

Die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte können Tieren und Menschen, bevorzugt Säugetieren und Menschen, besonders bevorzugt Menschen, verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte können dabei selbst als Arzneimittel,

40

in Mischungen miteinander oder Mischungen mit anderen Arzneimitteln oder in Form

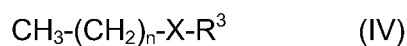
- von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht werden. Folglich sind die Verwendung von den erfindungsgemäßen Kondensationsprodukten zur Herstellung eines oder mehrerer Medikamente zur Prophylaxe und/oder Behandlung der vorge-
- 5 genannten Krankheiten oder als antivirales Agens, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend eine wirksame Menge von mindestens einem erfindungsgemäßen Kondensationsprodukt sowie der Verwendung dieser pharmazeutischen Zusammen-
- 10 setzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der vorgenannten Krankheiten ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
- 15 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen eine wirksame Menge von mindestens einem erfindungsgemäßen Kondensationsprodukt sowie einen physiologisch verträglichen Träger. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können dabei in unterschiedlichen Darreichungsformen vorliegen, insbesondere in Form einer Pille, Tablette, Lutschtablette, Granulat, Kapsel, harte oder weiche Gelati-
- 20 nekapsel, wässrigen Lösung, alkoholischen Lösung, öllartigen Lösung, Sirup, Emulsion, Suspension, Zäpfchen, Pastille, Lösung zur Injektion oder Infusion, Salbe, Tinktur, Creme, Lotion, Puder, Spray, eines transdermalen therapeutischen Systems, Nasenspray, Aerosol, Aerosol-Mischung, Mikrokapsel, Implantat, Stab, Pflaster oder Gel. Ebenso kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung auch Be-
- 25 standteil von Health-Care Produkten wie Sonnenschutzcremes, Nasensprays, Mundwässern, Zahnpasten, Pflastern, (Feucht)-Tüchern, Waschlotionen oder Shampoos sein.
- 30 Je nach verwendeter Darreichungsform werden die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte mit physiologisch verträglichen Trägern, die dem Fachmann als solche bekannt sind, zu den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen verarbeitet. Der Träger muss natürlich verträglich sein in dem Sinn, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheits-
- 35 schädlich für den Patienten ist (physiologisch verträglich). Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05 bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs (erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt) enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im Wesentlichen darin besteht, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Trägern und/oder weiteren Hilfs-
- stoffen wie Füllstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, Netzmittel, Stabilisatoren und so weiter gemischt werden.

Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind nachfolgend aufgeführt.

- 5 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können erfindungsgemäße Salben, Cremes, Fettcremes, Gele, Lotionen beziehungsweise Puder jeweils im Bereich von 0,1 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,2 bis 3 Gew.-% erfindungsgemäße Kondensationsprodukte enthalten, bezogen auf die jeweilige Salbe, Creme, Fettcreme, Lotion beziehungsweise das jeweilige Gel oder Puder.
- 10 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können erfindungsgemäße Pulver beziehungsweise Konzentrate im Bereich von 1 bis 75 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 65 Gew.-% erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt enthalten, bezogen auf das jeweilige Pulver beziehungsweise Konzentrat.
- 15 Erfindungsgemäße Cremes sind üblicherweise Öl-in-Wasser-Emulsionen, erfindungsgemäße Salben sind üblicherweise Wasser-in-Öl-Emulsionen. Erfindungsgemäße Salben und Cremes enthalten neben vorzugsweise gereinigtem Wasser eine oder mehrere Ölkomponenten und vorzugsweise eine oder mehrere oberflächenaktive Substanzen, beispielsweise einen oder mehrere Emulgatoren oder Schutzkolloide. Weiterhin
- 20 können erfindungsgemäße Salben und Fettcremes - wie andere erfindungsgemäße Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte auch - Konservierungsmittel enthalten wie beispielsweise Sorbinsäure.
- Geeignete Ölkomponenten sind natürliche und synthetische Wachse, natürliche und synthetische Öle wie beispielsweise Nussöl, Fischöl, Olivenöl und Polymere wie beispielsweise Polyacrylsäure, Polydimethylsiloxan und Polymethylphenylsiloxan.
- 25

Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

30



wobei die Variablen wie folgt definiert sind:

- 35 n ist eine ganze Zahl im Bereich von 0 bis 20, bevorzugt eine gerade Zahl im Bereich von 2 bis 16 bedeutet und
- X steht für zweibindige Gruppen, die mindestens ein von Kohlenstoff und Wasserstoff verschiedenes Atom, bevorzugt Stickstoff und besonders bevorzugt Sauerstoff tragen, insbesondere -O- und -COO-,
- 40

R^3 wird gewählt aus

Wasserstoff,

5

C_1 - C_{10} -Alkylgruppen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, sec.-Pentyl, neo-Pentyl, 1,2-Dimethylpropyl, iso-Amyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, sec.-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl; besonders bevorzugt C_1 - C_4 -Alkyl wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl,

10

$-(CH_2-CH_2-O)_m-H$, wobei m eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 100, bevorzugt bis 25 ist,

15

$CH_3-(CH_2)_n-X-(O-CH_2-CH_2)_m-$, wobei X und n jeweils verschieden oder vorzugsweise gleich sein können.

Weiterhin können erfindungsgemäße Salben und Cremes - wie andere erfindungsgemäße Darreichungsformen der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte auch - organische Lösungsmittel enthalten wie beispielsweise Propylenglykol und Glycerin.

20

Bevorzugte Beispiele für oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise Isopropyltetradecanoat, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Stearinsäure, Polyoxyethylen-2-stearyl-ether, α -n-Dodecyl- ω -hydroxypolyoxyethylen mit im Mittel 10 Ethylenoxideinheiten, 2-Phenoxyethanol, Polyoxyethylen-21-stearylether.

25

Erfindungsgemäße Fettcremes sind üblicherweise Wasser-in-Öl-Emulsionen und enthalten neben vorzugsweise gereinigtem Wasser ein oder mehrere Ölkomponenten und vorzugsweise eine oder mehrere oberflächenaktive Substanzen, beispielsweise einen oder mehrere Emulgatoren oder Schutzkolloide.

30

Geeignete Ölkomponenten sind neben den vorstehend beschriebenen Ölkomponenten natürliche und synthetische Fette wie beispielsweise ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigte Fettsäureglyceride.

35

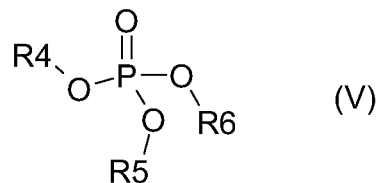
Weiterhin können erfindungsgemäße Fettcremes eine oder mehrere der folgenden Substanzen enthalten: Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, wässrige Sorbit-Lösung, Tris[n-dodecylpoly(oxoethylen)-4]phosphat, Cetylstearylalkohol, Hexyl-laurat, Vitamin-F-Glycerolester, Dimeticon 350, Calciumlactat-Pentahydrat.

40

Erfindungsgemäße Gele können beispielsweise Polyacrylsäure, Natriumhydroxid und Butylhydroxyanisol, beispielsweise 4-Methoxy-2-tert.-butylphenol, 4-Methoxy-3-tert.-butylphenol und Mischungen der beiden vorgenannten Verbindungen enthalten.

- 5 Erfindungsgemäße Lotionen können beispielsweise mindestens einen der im Folgenden genannten Stoffe enthalten: Glycerin, Zinkoxid, Talkum, Lecithin, hochdisperses Siliciumdioxid, Isopropanol, Methyl(4-hydroxybenzoat), Carageenan, Natriumsalz und Phosphorsäureester der allgemeinen Formel (V)

10



15

in denen R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden sein können und gewählt werden aus $n\text{-C}_{10}\text{-C}_{20}$ -Alkyl, insbesondere $n\text{-C}_{16}\text{-C}_{18}$ -Alkyl und $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_m$, wobei m wie oben stehend definiert ist.

Erfindungsgemäße Puder können beispielsweise enthalten: Calciumlactat-Pentahydrat, Talkum, Maisstärke, 2-n-Octyl-1-dodecanol, Siliciumdioxid.

- 20 Erfindungsgemäße Pulver zur Herstellung von Gebrauchslösungen können beispielsweise Calciumlactat $5 \text{ H}_2\text{O}$ und Natriumsulfat (als Trägermaterial) enthalten.

- Erfindungsgemäße Konzentrate zur Herstellung von Gebrauchslösungen können beispielsweise enthalten: Natriumsalz des Dodecylpoly(oxyethylen)-2-hydrogensulfats,
25 Natriumsulfat als Trägermaterial.

- Anstatt erfindungsgemäße Salben, Cremes, Fettcremes, Gele, Lotionen, Puder, Pulver oder Konzentrate auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen, kann man erfindungsgemäße Kondensationsprodukte, gegebenenfalls als Stammlösung, auf ihre Wirksamkeit unter-
30 suchen. Geeignete Untersuchungsmethoden sind Untersuchungen auf Hemmung von ausgesuchten Enzymen, beispielsweise humane Leukozyten-Elastase oder der Protease Plasmin. Weiterhin kann man untersuchen, in welchem Maße die Replikation betreffender Viren gehemmt wird. Solche Untersuchungsmethoden werden im nachfolgend Text (Pharmakalogische Untersuchungen) noch genauer beschrieben.

35

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Kondensationsproduktes zur Desinfektion, als Desinfektionsmittel oder

Bestandteil eines Desinfektionsmittels. Insbesondere finden die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte Verwendung im Bereich von Krankenhäusern, insbesondere Krankenhaus-Intensivstationen, Toiletten, Waschräumen, Haushalten, der Lebensmittelproduktion oder in Stallungen oder Käfigen von Tieren, insbesondere von Vögeln, Schweinen und Rindern.

Die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte zeichnen sich bei ihrer Verwendung als Desinfektionsmittel dadurch aus, dass sie eine überraschend gute Breitbandwirkung gegenüber Pilzen, Bakterien und Viren haben sowie eine geringere Toxizität gegenüber den üblichen Mitteln beziehungsweise Mischungen, die als Desinfektionsmittel gemäß des Standes der Technik verwendet werden, aufweisen. Weiterhin sind sie weder flüchtig noch schleimhautreizend und sie sind sowohl als flüssige oder auch streufähige Pulvereinstellung leicht herstellbar. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte zur Anwendung in Stallungen oder Käfigen von Tieren, vorzugsweise auf Stroh.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch ein Desinfektionsmittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt erhältlich durch Umsetzung von

- a1) mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten, wobei der Aromat oder Heteroaromat mit mindestens einer Hydroxy- (-OH) und mindestens einer Carboxy-Gruppe (-COOH) substituiert ist, und wobei die Hydroxy- und/oder Carboxy-Gruppe in Salzform vorliegen können,
 - a2) mindestens einer Carbonylverbindung,
 - a3) gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel
 - a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat, und
 - a5) gegebenenfalls mindestens einen weiteren Aromaten oder Heteroaromaten,
- oder ein physiologisch verträgliches Salz davon, unter der Voraussetzung, dass die Komponente a1) nicht Salicylsäure oder Sulfosalicylsäure ist, wenn die Komponente a4) Melamin ist.

Die erfindungsgemäßen Desinfektionsmittel sind somit nicht zur Verabreichung als Arzneimittel gedacht, sondern sie sind zur Desinfektion von beispielsweise den vorstehend aufgeführten Gegenständen geeignet. In den erfindungsgemäßen Desinfektionsmitteln ist mindestens ein erfindungsgemäßes Kondensationsprodukt in den üblichen Konzentrationen enthalten. Weitere Komponenten, die in den erfindungsgemäßen Desinfektionsmitteln enthalten sind, sind dem Fachmann bekannt. Solche Komponenten können je nach Anwendungsgebiet variieren, gleiches gilt für die Konzentration

an dem erfindungsgemäßen Kondensationsprodukt.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte als Gerbstoff bzw. als Gerbereihilfsmittel. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte zum Gerben von Ledern und/oder Häuten. Verfahren zum Gerben (Gerbverfahren) als solche sind dem Fachmann bekannt, sie beispielsweise EP-A 0 301 406.

- Die Erfindung soll an den nachfolgenden Beispielen verdeutlicht werden.

Beispiele

Allgemeine Angaben

- ppm beziehen sich stets auf Gewichtsanteile, sofern nicht anders angegeben.
Die Molekulargewichtsbestimmungen werden mit Gelpermeationschromatographie (GPC) durchgeführt:
Stationäre Phase: mit Ethylenglykoldimethacrylat vernetztes Poly-(2-hydroxymethacrylat)-Gel, kommerziell erhältlich als HEMA BIO von Fa. PSS, Mainz, Deutschland.
- Laufmittel: Gemisch aus 30 Gew.-% Tetrahydrofuran (THF), 10 Gew.-% Acrylnitril, 60 Gew.-% 1-molare NaNO_3 -Lösung
Interner Standard: 0,001 Gew.-% Benzophenon, bezogen auf Laufmittel
Fluss: 1,5 ml/min
Konzentration: 1 Gew.-% im Laufmittel mit internem Standard
- Detektion: UV/Vis-spektrometrisch bei 254 nm
Kalibrierung mit Polystyrol-Eichteils der Fa. PSS.
 M_n : zahlenmittleres Molekulargewicht in [g/mol]
 M_w : gewichtsmittleres Molekulargewicht in [g/mol]
- Zur Bestimmung von freiem Formaldehyd wird eine Flow-Injection-Apparatur nach Huber eingesetzt, s. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 1981, 309, 389. Als Säule wählt man eine thermostatisierte Reaktionssäule 170 x 10 mm, gefüllt mit Glaskügelchen, die bei 75°C betrieben werden. Der Detektor (Durchflussdetektor) wird auf eine Wellenlänge von 412 nm eingestellt. Man geht wie folgt vor:
- Zur Herstellung einer Reagenzlösung löst man 62,5 g Ammoniumacetat in 500 ml destilliertem Wasser, gibt 7,5 ml konzentrierte Essigsäure und 5,0 ml Acetylaceton zu und füllt mit destilliertem Wasser auf 1000 ml auf.

In einen 10-ml-Messkolben wiegt man 0,1 g des zu untersuchenden Kondensationsprodukts ein, füllt mit destilliertem Wasser auf 10 ml auf und erhält die jeweilige Probelösung.

- 5 Man gibt jeweils 100 µl Probelösung auf, mischt sie mit Reagenzlösung und stellt eine mittlere Verweilzeit von 1,5 Minuten ein, was einem Fluss von 35 ml/min entspricht.

Zur Ermittlung der absoluten Werte wird die Flow-Injection-Apparatur mit Formaldehyd-Lösungen mit bekanntem Gehalt kalibriert.

10

1. *Synthesebeispiele von Kondensationsprodukten*

Beispiel 1

- 15 Reaktanden:

- a) Phenol,
- b) konzentrierte Schwefelsäure,
- c) Harnstoff
- d) Formaldehyd
- 20 e) Gallussäure

Vorgehen:

- 47,1 g Phenol werden in einer Rührapparatur vorgelegt und während 25 Minuten mit
25 57,1 g konzentrierter Schwefelsäure (96 Gew.-%) versetzt. Dabei wird darauf geachtet, dass die Temperatur 105°C nicht übersteigt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 100 bis 105°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 7,9 g Wasser verdünnt. Es werden 64,6 g wässrige Harnstofflösung (50 Gew.-%) zudosiert, wobei die Temperatur auf 95°C steigt; anschließend wird auf 75°C gekühlt. Über einen
30 Zeitraum von 90 Minuten werden 94,6 g wässrige Formaldehydlösung (30 Gew.-%) zugefügt, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur nicht über 75°C steigt. Anschließend wird mit 17,3 g wässriger Natronlauge (50 Gew.-%) teilneutralisiert, und 6,9 g Wasser wird zugefügt. Bei einer Temperatur von 50 bis 55°C werden 56,5 g Gallussäure und 0,6 g eines Komplexbildners auf Basis Etyhlendiamin - Tetraessigsäure zu-
35 gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 30 Minuten bei 55°C nachgerührt, bevor 26,3 g wässrige Formaldehydlösung (30 Gew.-%) innerhalb von 15 bis 20 Minuten bei 55 bis 60°C zudosiert werden. 74,4 g wässrige Natronlauge (50 Gew.-%) und 46,2 g Wasser werden zugegeben. Die Endeinstellung vom pH-Wert bis pH-Wert 7,0 bis 7,4 erfolgt durch Zugabe von 16,4 g Schwefelsäure (50 Gew.-%). Nach Verdampfung der

flüchtigen Anteile erhält man 465 g Kondensationsprodukt 1 als Feststoff mit tieflila Farbe.

Die Analyse des Kondensationsproduktes 1 ergibt folgende Werte:

5

Phenol durch HPLC: < 0,1 Gew.-%;

4-Phenolsulfonsäure durch HPLC: 9,8 Gew.-%;

freier Formaldehyd: < 20 ppm;

M_n 1740 g/mol, M_w 9140 g/mol, bestimmt durch GPC.

10

Vergleichsbeispiel 2

20,4 g Phenol werden in einer Rührapparatur vorgelegt und während 25 Minuten mit 24,7 g konzentrierter Schwefelsäure (96 Gew.-%) versetzt. Dabei wird darauf geachtet, dass die Temperatur 105°C nicht übersteigt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 100 bis 105°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit 3,4 g Wasser verdünnt. Es werden 28,1 g wässrige Harnstofflösung (50 Gew.-%) zudosiert, wobei die Temperatur auf 95°C steigt; anschließend wird auf 75°C gekühlt. Über einen Zeitraum von 90 Minuten werden 41,0 g wässrige Formaldehydlösung (30 Gew.-%) zugefügt, wobei darauf geachtet wird, dass die Temperatur nicht über 75°C steigt. Anschließend wird mit 7,5 g wässriger Natronlauge (50 Gew.-%) teilneutralisiert, und 3 g Wasser wird zugefügt. Bei einer Temperatur von 50 bis 55°C werden 13,6 g Phenol und 0,3 g eines Komplexbildners auf Basis Etyhlendiamin - Tetraessigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 30 Minuten bei 55°C nachgerührt, bevor 11,4 g wässrige Formaldehydlösung (30 Gew.-%) innerhalb von 15 bis 20 Minuten bei 55 bis 60°C zudosiert werden. 32,2 g wässrige Natronlauge (50 Gew.-%) und 20 g Wasser werden zugegeben. Die EndEinstellung vom pH-Wert bis pH 7,0 - 7,4 erfolgt durch Zugabe von 8,2 g Schwefelsäure (50 Gew.-%). Nach Verdampfung der flüchtigen Anteile erhält man 200 g Kondensationsprodukt 2 als farblosen Feststoff.

30

Die Analyse des Kondensationsproduktes 2 ergibt folgende Werte:

Phenol durch HPLC: < 0,1 Gew.-%;

4-Phenolsulfonsäure durch HPLC: 7,8 Gew.-%;

35

freier Formaldehyd: < 20 ppm;

40

2. *Pharmakologische Untersuchungen*

Verfahren zur Bestimmung der antiviralen Aktivität

- 5 In der Untersuchung wird bestimmt, ob ein Kondensationsprodukt antivirale Aktivität gegen verschiedene Viren aufweist und welche Menge antiviraler Substanz benötigt wird, um eine 50% Reduktion der Virusreplikation zu bewirken.

- 10 Die Virusgebrauchsverdünnung wird an Hand einer Endpunkttitration des angezüchteten Virusisolates ermittelt. Bei dieser Titration wird die Virusmenge ermittelt, bei der 50% der Ansätze aus der Virusverdünnung infiziert bzw. nicht infiziert sind (= infektiöse Dosis 50% = TCID₅₀/ml).

- 15 Aus der zu testenden Substanz wird eine um Faktor zwei ansteigende Verdünnungsreihe hergestellt. Danach wird eine definierte Menge Virus zugegeben.

- 20 Das Stoff/Virus-Gemisch wird auf Monolayer aus geeigneten Zellen gegeben. Nach einer vom Virus abhängigen Inkubationszeit erfolgt eine Beurteilung der virusbedingten zytopathogenen Veränderung (CPE). Zur Ermittlung der Ergebnisse wird eine Färbung mittels Antikörper gegen das eingesetzte Virus angeschlossen. Dabei erfolgt eine prozentuale Abschätzung des CPE im Vergleich zur Viruskontrolle, die als 100% gesetzt wird. Bei der Färbung wird eine photometrische Auswertung durchgeführt. Mittels linearer Regression unter Verwendung eines Computerprogramms wird die Konzentration, bei der eine 50%ige Reduktion der Virusreplikation von Patientenisolaten bewirkt wird
25 („IC₅₀“), errechnet.

- Die Konzentration an Kondensationsprodukt, die die Zellviabilität um 50% reduziert, wird „TC₅₀“ (= toxic concentration) genannt. TC₅₀ zeigt die toxischen Effekte des Reaktionsgemisches an.

- 30 Das Verhältnis TC₅₀ / IC₅₀ (therapeutisches Index „TI“ genannt) zeigt die spezifische Aktivität eines Kondensationsproduktes gegen ein gegebenes Virus.

Endpunkttitration des Virus

35

Vorbereitung und Verteilung der Zellsuspensionen

1. Allgemein

- aus einer Vero-Zellkulturflasche (75cm², ca. 9x10⁶ Zellen) mit konfluentem Zellrasen können ca. 100ml Zellsuspension hergestellt werden.
- pro Mikrotiterplatte werden 5ml Zellsuspension benötigt

5 2. Herstellung der Zellsuspensionen

- die Zellkultur wird trypsiniert, homogenisiert und in Wachstumsmedium überführt

10

3. Verteilung der Zellsuspension

- 50µl Zellsuspension pro Loch ansetzen
- Platten dann bis zur weiteren Benutzung im Brutschrank aufbewahren

15

Titration der Viren

- Herstellung einer 1:10 Verdünnungsreihe
- jeweils 50µl Verdünnung pro Loch im 8-fach Ansatz in eine mit Zellsuspension vorbereitete Platte pipettieren
- je nach Virus die Platte im Brutschrank für einige Tage inkubieren
- nach der Inkubationszeit Platten mikroskopisch nach CPE beurteilen

20

Testvorbereitung zur Bestimmung der antiviralen Aktivität

25

- Pro zu untersuchendes Virus muss eine 96-Loch Platte mit entsprechenden Zellen vorbereitet werden

- Beschriftung der Platten.

30

- 1. Reihe ZK (Zellkontrolle)
- 2. Reihe VK (Viruskontrolle)
- 3. - 10. Reihe Stoffkonzentrationen
- am Rand Virus und Datum

35 *Testdurchführung*

mit der zu testenden Substanz eine 1:2 Verdünnungsreihe herstellen

- In Reihe 1 der Platte 100µl Medium zu den Zellen geben (keine Stoff- und Virusverdünnung)

40

- In Reihe 2 50µl Medium pipettieren (keine Stoffverdünnung)
 - Substanzverdünnung Reihe 3-12 im 8-fach Ansatz auf die Platte verteilen
Das Einpipettieren in die Platten zügig durchführen, da sonst die Zellen austrocknen
- 5
- eine ausreichende Menge Virussuspension für i.d.R. MOI 0,01 herstellen
 - 50µl Virussuspension ab Reihe 2 pipettieren
 - Platte bei 37°C im CO₂-Bruschrack für 2 Tage inkubieren
- 10 *Testauswertung*
- Nach Ende der Inkubationszeit die Platte mikroskopisch auf CPE auswerten. Dabei entspricht die Viruskontrolle 100%. Für alle Substanzverdünnungen wird, durch Vergleich mit der Viruskontrolle, der Umfang der Zellzerstörung als Prozentzahl angegeben. Nach der visuellen Auswertung kann eine Färbung angeschlossen werden
- 15

Färbung mit virusspezifischen Antikörpern

- 20 unter der Sterilwerkbank Überstand aus Mikrotiterplatten absaugen
- Fixation der Zellen mit Aceton/Methanol
 - Flüssigkeit absaugen
 - Verdünnung der virusspezifischen Antikörper mit Blocking Solution. Pro Kavität werden 50µl eingesetzt. Die optimale Konzentration für den Antikörper wird für
- 25
- jede neue Charge mittels Titration ermittelt. Inkubation 1h bei 37°C
 - 3x Waschen mit Waschpuffer
 - biotinylierte Anti-IgG-Antikörper werden in Waschpuffer verdünnt und je 50µl in jede Kavität einpipettiert. Die optimale Konzentration für den Antikörper wird für jede neue Charge mittels Titration ermittelt.
- 30
- Inkubation 1h 37°C
 - 3x Waschen
 - das Streptavidin/Peroxidase Konjugat wird im Waschpuffer verdünnt und 50µl pro Kavität eingesetzt. Die optimale Konzentration des Konjugates wird für jede neue Charge mittels Titration ermittelt.
- 35
- Inkubation für 30Min bei 37°C
 - 3x Waschen
 - in jede Kavität werden 50µl Substrat-Lösung einpipettiert
 - bei Gebrauch eines löslichen Substrates auf einer separaten Platte 2 Reihen mit 50µl Substrat pipettieren (=Substratleerwert)

- Inkubation 10Min bei RT
 - Zum Abstoppen bei löslichem Substrat 100ml 1N Schwefelsäure zugeben
 - Auswertung photometrisch bei einer Wellenlänge von 450nm und einer Referenzwellenlänge von 630nm
- 5 • die Auswertung sollte innerhalb einer Stunde nach Ende des Tests erfolgen

Kriterien zur analytischen Freigabe der Ergebnisse:

- 10 • die Zellkontrolle muss einen konfluenten, morphologisch unauffälligen Zellrasen zeigen
- die Viruskontrolle wird als 100% CPE gesetzt
 - bei der Berechnung des IC₅₀-Wertes darf „r“ nicht kleiner als 0,90 sein

Auswertung und Dokumentation

15 visuelle Auswertung

- bei der visuellen Auswertung wird die Ausprägung des CPE bzw. der Färbung im Vergleich mit der Viruskontrolle abgelesen und als %-Wert protokolliert
- 20 • Dabei muss die ZK einen konfluenten Zellrasen aufweisen
- grundsätzlich alle Vertiefungen begutachten

photometrische Auswertung

- 25 • bei der photometrischen Auswertung wird aus allen 8-fach Bestimmungen jeweils ein Mittelwert errechnet
- der Mittelwert der Substratleerwerte wird von allen errechneten Mittelwerten subtrahiert
- 30 • der OD-Wert der VK entspricht 100%
- mittels Dreisatzrechnung werden die %-Werte der eingesetzten Stoffverdünnungen berechnet

Berechnung des IC₅₀-Wertes

- 35 • aus den 8 Einzelwerten der Kontrollen bzw. der Substanzbestimmungen den jeweiligen Mittelwert ermitteln
- den Substratleerwert von allen Werten subtrahieren
 - bei der antiviralen Bestimmung entspricht der Wert der VK 100%

- für die einzelnen Werte der Substanzbestimmungen den %-Wert in Bezug auf die jeweilige Kontrolle berechnen
- ermittelte %-Werte in das Computerprogramm Calculusyn for Windows (Fa. Bio-soft) einsetzen und den IC₅₀-Wert berechnen.

5

Qualitätskontrolle

In jedem Ansatz wird eine Substanz mit bekannter antiviraler Aktivität gegenüber dem Prüfvirus mitgeführt. In jedem Ansatz wird eine Zell- und Viruskontrolle mitgeführt.

10

*Beispiele antiviraler Aktivität von Kondensationsprodukten***Kondensationsprodukt aus Beispiel 1**

Virus	IC₅₀ (µg/ml)	TC₅₀ (µg/ml)	TI
SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS-CoV)	67	1633	24
Herpes simplex Virus 1 (HSV-1)	3,1	1848	596
Humanes Zytomegalievirus (HCMV)	0,73	1848	2532
Respiratorisches Syncytialvirus (RSV)	38	1633	43
Humanes Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1)	1,1	1359	1235

15

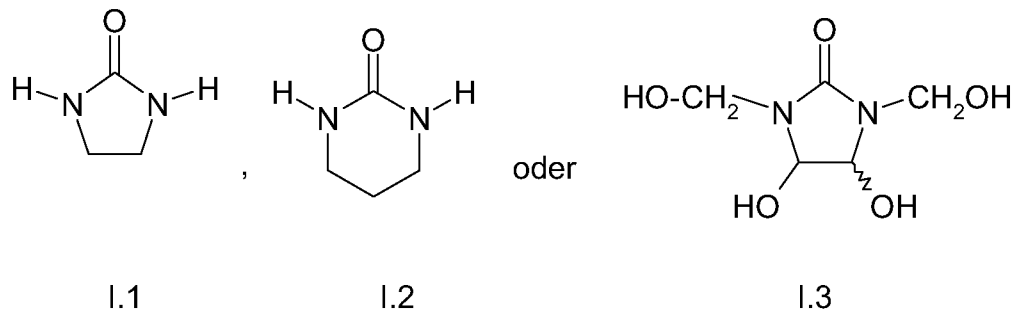
Kondensationsprodukt aus Vergleichsbeispiel 2

Virus	IC₅₀ (µg/ml)	TC₅₀ (µg/ml)	TI
SARS-assoziiertes Coronavirus (SARS-CoV)	189	476	2,5
Herpes simplex Virus 1 (HSV-1)	10,41	99,2	9,5
Humanes Zytomegalievirus (HCMV)	1,59	99,2	62,39
Respiratorisches Syncytialvirus (RSV)	114	476	4,2
Humanes Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1)	10,8	405	37,7

- 20 Der Vergleich der Beispiele 1 und 2 zeigt, dass die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte für eine Vielzahl von Viren einen deutlich verringerten IC₅₀-Wert und einen deutlich höheren TC₅₀-Wert und somit auch einen deutlich verbesserten TI-Index aufweisen als die aus dem Stand der Technik bekannten Kondensationsprodukte. Die erfindungsgemäßen Kondensationsprodukte zeigen somit eine verbesserte pharmazeutische Wirksamkeit.
- 25

Patentansprüche

1. Kondensationsprodukt erhältlich durch Umsetzung von
 - 5 a1) mindestens einem Aromaten oder Heteroaromaten, wobei der Aromat oder Heteroaromat mit mindestens einer Hydroxy- (-OH) und mindestens einer Carboxy-Gruppe (-COOH) substituiert ist, und wobei die Hydroxy- und/oder Carboxy-Gruppe in Salzform vorliegen können,
 - a2) mindestens einer Carbonylverbindung,
 - 10 a3) gegebenenfalls mindestens einem Sulfonierungsmittel
 - a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat, und
 - a5) gegebenenfalls mindestens einen weiteren Aromaten oder Heteroaroma-ten,
- 15 oder ein physiologisch verträgliches Salz davon,
unter der Voraussetzung, dass die Komponente a1) nicht Salicylsäure oder Sulfo-
salicylsäure ist, wenn die Komponente a4) Melamin ist.
2. Kondensationsprodukt gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der
20 Komponente a1) der Aromat Benzol ist.
3. Kondensationsprodukt gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
die Komponente a1) Gallussäure und/oder Salicylsäure oder ein Salz davon ist.
- 25 4. Kondensationsprodukt gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, erhältlich durch Um-
setzung von
 - a1) Gallussäure oder einem Salz der Gallussäure,
 - a2) mindestens einem Aldehyd ausgewählt aus Formaldehyd, Acetaldehyd und
30 Propionaldehyd
 - a3) gegebenenfalls konzentrierter Schwefelsäure
 - a4) gegebenenfalls mindestens einem Harnstoffderivat ausgewählt aus Harn-
stoff, Melamin,



a5) gegebenenfalls Phenol

- 5 5. Kondensationsprodukt gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Kondensationsprodukt als Gemisch mit mindestens einem Gerbstoff, insbesondere einem synthetischen oder pflanzlichen Gerbstoff vorliegt.
- 10 6. Kondensationsprodukt gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Arzneimittel.
7. Verwendung eines Kondensationsproduktes nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von einem Medikament zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 15 Genitalwarzen, Gebärmutterhalskrebs, allergischen oder nicht-allergischen Ekzemen, insbesondere Neurodermitis (endogenes Ekzem) Wundsein, Juckreiz, entzündlichen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, insbesondere Arthritis, Rheuma, melanomen Karzinomen, Entzündungen der Haut, Herpes, insbesondere Herpes labilis oder Herpes simplex, Windpocken oder Aids.
- 20 8. Verwendung eines Kondensationsproduktes nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von einem Medikament, das ein antivirales Agens ist, vorzugsweise gegenüber humanen Papillomviren, speziell Typ 16, 18, 6 und 11, endogenen Retroviren, insbesondere HERV-Typ, Herpes-Viren, HCMV-Viren, HIV-Viren, Corona-Viren, Flaviviren, Togaviren oder Paramoxyviren.
- 25 9. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine wirksame Menge von mindestens einem Kondensationsprodukt gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 und einem physiologisch verträglichen Träger.
- 30 10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Pille, Tablette, Lutschtablette, Granulat, Kapsel, harte oder weiche Gelatinekapsel, wässrigen Lösung, alkoholischen Lösung, öllartigen Lösung, Sirup, Emulsion, Suspension, Zäpfchen, Pastille, Lösung

- zur Injektion oder Infusion, Salbe, Tinktur, Creme, Lotion, Puder, Spray, eines transdermalen therapeutischen Systems, Nasenspray, Aerosol, Aerosol-Mischung, Mikrokapsel, Implantat, Stab, Pflaster oder Gel vorliegt oder dass die pharmazeutische Zusammensetzung Bestandteil von Health Care-Produkten wie
- 5 Sonnenschutzcremes, Nasensprays, Mundwässer, Zahnpasten, Pflastern, (Feucht)-Tüchern, Waschlotionen oder Shampoos ist.
11. Verwendung eines Kondensationsproduktes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Desinfektion, als Desinfektionsmittel oder Bestandteil eines Desinfektionsmit-
- 10 tels.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11 im Bereich von Krankenhäusern, insbesondere Krankenhaus-Intensivstationen, Toiletten, Waschräumen, Haushalten, der Lebensmittelproduktion oder in Ställen oder Käfigen von Tieren, insbesondere
- 15 von Vögeln, Schweinen oder Rindern.
13. Desinfektionsmittel enthaltend mindestens ein Kondensationsprodukt gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.
- 20 14. Verfahren zur Herstellung eines Kondensationsproduktes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen Komponenten a1) und a2) sowie gegebenenfalls a3) bis a5) in einer oder in mehreren Stufen miteinander umgesetzt werden.
- 25 15. Verwendung eines Kondensationsproduktes gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 als Gerbstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/051887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/775 A61K31/795 C08G8/18 C08G8/24 C08G14/08
C14C3/20

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)

A61K C08G C14C

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91/03226 A (RORER INT HOLDINGS [US]) 21 March 1991 (1991-03-21) page 4, paragraph 2 - page 5, paragraph 1 page 6, paragraph 2 - page 12, paragraph 1; claims; examples	1-14
X	WO 91/07183 A (RORER INT OVERSEAS [US]) 30 May 1991 (1991-05-30) page 11, line 10 - page 13, line 14 page 15, line 18 - page 34, line 21; claims; examples	1-14
X	CH 316 965 A (FERROSAN AB [SE]) 31 October 1956 (1956-10-31) page 1, line 30 - page 2, line 82	1-14
	----- -/--	

☒ 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

27 April 2007

Date of mailing of the international search report

09/05/2007

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

Otegui Rebollo, Juan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/051887

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BE 506 674 A (FERROSAN AB [SE]) 13 March 1953 (1953-03-13) page 1, line 1 - page 3, line 22; claims; examples -----	1-14
X	WO 01/21228 A (BAXTER INT [US]; TASIAUX NICOLE [BE]; DELMOTTE YVES [BE]) 29 March 2001 (2001-03-29) page 1, lines 18-28 page 3, line 13 - page 21, line 33 page 23, line 11 - page 35, line 3; claims 7-46 -----	1-6, 9, 10, 14
X	US 2 837 563 A (RICHARD ALLES) 3 June 1958 (1958-06-03) column 1, line 14 - column 3, line 56; claims; example 9 -----	1-15
X	GB 362 797 A (GEIGY AG J R) 10 December 1931 (1931-12-10) page 1, lines 14-75; claims; examples -----	1-5, 11-15
X	GB 430 343 A (IG FARBENINDUSTRIE AG) 7 June 1935 (1935-06-07) page 4, line 26 - page 5, line 10; claims; examples -----	1-5, 11-15
X	CH 339 624 A (GEISTLICH SOEHNE AG [CH]) 15 July 1959 (1959-07-15) the whole document -----	1-3, 6, 7, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/051887

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9103226	A	21-03-1991	AU 649963 B2	09-06-1994
			AU 6337590 A	08-04-1991
			CA 2064575 A1	15-02-1991
			EP 0489102 A1	10-06-1992
			IL 95353 A	24-01-1995
			JP 5503506 T	10-06-1993
WO 9107183	A	30-05-1991	AT 181506 T	15-07-1999
			AU 658133 B2	06-04-1995
			AU 6919191 A	13-06-1991
			CA 2069448 A1	23-05-1991
			DE 69033182 D1	29-07-1999
			DE 69033182 T2	28-10-1999
			EP 0502117 A1	09-09-1992
			IL 96441 A	24-01-1995
			JP 5508665 T	02-12-1993
CH 316965	A	31-10-1956	NONE	
BE 506674	A		NONE	
WO 0121228	A	29-03-2001	AU 5843099 A	24-04-2001
			DE 69912998 D1	24-12-2003
			DE 69912998 T2	02-09-2004
			EP 1214106 A1	19-06-2002
			JP 2003509168 T	11-03-2003
US 2837563	A	03-06-1958	NONE	
GB 362797	A	10-12-1931	NONE	
GB 430343	A	07-06-1935	NONE	
CH 339624	A	15-07-1959	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/051887

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/775 A61K31/795 C08G8/18 C08G8/24 C08G14/08 C14C3/20		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K C08G C14C		
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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 91/03226 A (RORER INT HOLDINGS [US]) 21. März 1991 (1991-03-21) Seite 4, Absatz 2 - Seite 5, Absatz 1 Seite 6, Absatz 2 - Seite 12, Absatz 1; Ansprüche; Beispiele -----	1-14
X	WO 91/07183 A (RORER INT OVERSEAS [US]) 30. Mai 1991 (1991-05-30) Seite 11, Zeile 10 - Seite 13, Zeile 14 Seite 15, Zeile 18 - Seite 34, Zeile 21; Ansprüche; Beispiele -----	1-14
X	CH 316 965 A (FERROSAN AB [SE]) 31. Oktober 1956 (1956-10-31) Seite 1, Zeile 30 - Seite 2, Zeile 82 ----- -/--	1-14
☒ 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 27. April 2007		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 09/05/2007
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 Otegui Rebollo, Juan

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/051887

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BE 506 674 A (FERROSAN AB [SE]) 13. März 1953 (1953-03-13) Seite 1, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 22; Ansprüche; Beispiele -----	1-14
X	WO 01/21228 A (BAXTER INT [US]; TASIAUX NICOLE [BE]; DELMOTTE YVES [BE]) 29. März 2001 (2001-03-29) Seite 1, Zeilen 18-28 Seite 3, Zeile 13 - Seite 21, Zeile 33 Seite 23, Zeile 11 - Seite 35, Zeile 3; Ansprüche 7-46 -----	1-6,9, 10,14
X	US 2 837 563 A (RICHARD ALLES) 3. Juni 1958 (1958-06-03) Spalte 1, Zeile 14 - Spalte 3, Zeile 56; Ansprüche; Beispiel 9 -----	1-15
X	GB 362 797 A (GEIGY AG J R) 10. Dezember 1931 (1931-12-10) Seite 1, Zeilen 14-75; Ansprüche; Beispiele -----	1-5, 11-15
X	GB 430 343 A (IG FARBENINDUSTRIE AG) 7. Juni 1935 (1935-06-07) Seite 4, Zeile 26 - Seite 5, Zeile 10; Ansprüche; Beispiele -----	1-5, 11-15
X	CH 339 624 A (GEISTLICH SOEHNE AG [CH]) 15. Juli 1959 (1959-07-15) das ganze Dokument -----	1-3,6,7, 14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/051887

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9103226	A	21-03-1991	AU 649963 B2 09-06-1994
		AU 6337590 A	08-04-1991
		CA 2064575 A1	15-02-1991
		EP 0489102 A1	10-06-1992
		IL 95353 A	24-01-1995
		JP 5503506 T	10-06-1993
WO 9107183	A	30-05-1991	AT 181506 T 15-07-1999
		AU 658133 B2	06-04-1995
		AU 6919191 A	13-06-1991
		CA 2069448 A1	23-05-1991
		DE 69033182 D1	29-07-1999
		DE 69033182 T2	28-10-1999
		EP 0502117 A1	09-09-1992
		IL 96441 A	24-01-1995
		JP 5508665 T	02-12-1993
CH 316965	A	31-10-1956	KEINE
BE 506674	A		KEINE
WO 0121228	A	29-03-2001	AU 5843099 A 24-04-2001
		DE 69912998 D1	24-12-2003
		DE 69912998 T2	02-09-2004
		EP 1214106 A1	19-06-2002
		JP 2003509168 T	11-03-2003
US 2837563	A	03-06-1958	KEINE
GB 362797	A	10-12-1931	KEINE
GB 430343	A	07-06-1935	KEINE
CH 339624	A	15-07-1959	KEINE