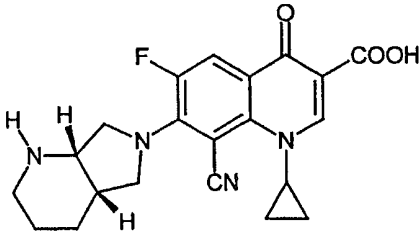


(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07D 471/04, A61K 31/44, A61P 31/04</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/52010</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. September 2000 (08.09.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01203</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Februar 2000 (14.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 08 448.3      26. Februar 1999 (26.02.99)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1 b, D-51519 Odenthal (DE). RAST, Hubert [DE/DE]; Auf dem Bruch 77 a, D-51381 Leverkusen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: CRYSTAL MODIFICATION D OF 8-CYANO-1-CYCLOPROPYL-7- (1S, 6S- 2,8- DIAZABICYCLO- [4.3.0] NONAN-8-YL) -6-FLUORO -1,4-DIHYDRO -4-OXO -3-QUINOLINE CARBOXYLIC ACID</p>		
<p>(54) Bezeichnung: KRISTALLMODIFIKATION D VON 8-CYAN-1-CYCLOPROPYL-7- (1S, 6S- 2,8- DIAZABICYCLO- [4.3.0] NONAN -8-YL) -6-FLUOR -1,4- DIHYDRO -4-OXO -3-C HINOLINCARBONSÄURE</p>		
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to a defined crystal modification of 8-cyano -1-cyclopropyl -7- (1S, 6S- 2,8- diazabicyclo [4.3.0] nonan-8-yl) -6-fluoro -1,4- dihydro -4-oxo-3- quinoline carboxylic acid, to methods for producing the same and to the use thereof in pharmaceutical formulations. The crystal modification can be distinguished from other crystal modifications of 8-cyano -1-cyclopropyl -7-(1S, 6S-2,8- diazabicyclo [4.3.0] nonan-8-yl) -6-fluoro -1,4-dihydro -4-oxo -3-quinoline carboxylic acid of formula (I) by its characteristic X-ray powder diffractogram and its differential thermodiagram.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft eine definierte Kristallmodifikation von 8-Cyan -1-cyclopropyl -7- (1S, 6S-2,8- diazabicyclo [4.3.0] nonan -8-yl) -6- fluor -1,4-dihydro -4-oxo -3- chinolincarbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen. Die Kristallmodifikation ist von anderen Kristallmodifikationen von 8-Cyan -1-cyclopropyl -7- (1S, 6S-2,8 -diazabicyclo [4.3.0] nonan -8-yl) -6-fluor -1,4- dihydro -4-oxo -3- chinolincarbonsäure der Formel (I) durch ihr charakteristisches Röntgen-Pulverdiffraktogramm und ihr Differentialthermodiagramm unterscheidbar.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

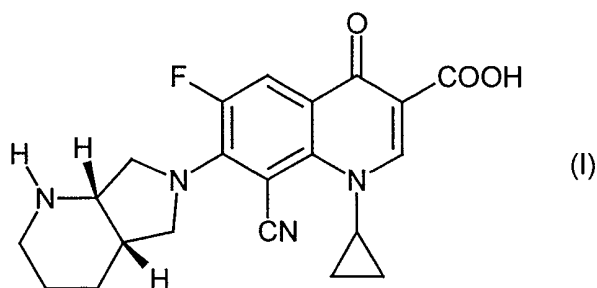
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

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

**Kristallmodifikation D von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure**

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine definierte Kristallmodifikation von 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen.

10 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (I) soll im folgenden als CCDC bezeichnet werden.



15 CCDC ist bekannt aus DE-A 19 633 805 oder PCT Anm.-Nr. 97 903 260.4. Sie wird danach hergestellt durch Umsetzung von 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan in einem Gemisch aus Dimethylformamid und Acetonitril in Gegenwart einer Hilfsbase. Nach Versetzen mit Wasser wird CCDC mit Dichlormethan aus Wasser extrahiert und durch Entfernen des Extraktionsmittels isoliert. Man erhält dabei ein  
20 Pulver, das keine eindeutige Kristallmodifikation aufweist. Das Pulver ist vielmehr zu großen Teilen amorph und kann Gemische verschiedener Kristallmodifikationen enthalten. Sollte durch Zufall eine einheitliche Kristallmodifikation entstehen, ist unklar, wie sie extrahiert und definiert erhalten werden kann. Für die Herstellung von  
25 Arzneimitteln ist jedoch Voraussetzung, daß für einen Wirkstoff, der in verschie-

denen Kristallmodifikationen vorliegen kann, eindeutig angegeben wird, in welcher Kristallmodifikation er zur Herstellung des Mittels eingesetzt wird.

Das z.T. amorphe Pulver, das nach dem oben skizzierten Herstellverfahren erhalten wird, ist zudem hygroskopisch. Amorphe Feststoffe, und erst recht hygroskopische Feststoffe, sind in der galenischen Verarbeitung jedoch schlecht handzuhaben, da sie beispielsweise geringe Schüttdichten und mangelhafte Fließeigenschaften aufweisen. Außerdem sind zur Handhabung hygroskopischer Feststoffe spezielle Arbeitstechniken und Einrichtungen erforderlich, um reproduzierbare Ergebnisse, z.B. bezüglich des Wirkstoffgehaltes oder der Stabilität in den produzierten Festformulierungen zu erhalten.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine kristalline Form definierter Modifikation von CCDC herzustellen, die aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften, insbesondere ihrer Kristalleigenschaften in galenischen Formulierungen gut zu handhaben ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine neue, kristalline Form von CCDC gelöst, die nachstehend als Modifikation D bezeichnet wird.

Gegenstand der Erfindung ist daher die kristalline Modifikation D von CCDC, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit den in der folgenden Tabelle 1 angegebenen Reflexlagen (  $2\theta$  ) hoher und mittlerer Intensität ( $> 30\%$  relative Intensität) aufweist.

**Tabelle 1:**

Pulver-Röntgendiffraktogramm von CCDC der Modifikation D

<u>2 <math>\theta</math> (2 Theta)</u>
7,6
9,5
12,8
14,2
17,5
19
19,3
19,5
20,4
21
21,8
22,6
25,2
27,5

5

Das Pulver-Röntgendiffraktogramm der Modifikation D ist auch in der Abbildung 1 wiedergegeben.

10 Die erfindungsgemäße Modifikation D von CCDC unterscheidet sich außerdem in einer Reihe weiterer Eigenschaften von anderen Formen der CCDC. Auch diese Eigenschaften können einzeln oder gemeinsam mit den übrigen Parametern zur Charakterisierung der erfindungsgemäßen Modifikation D von CCDC dienen.

15 CCDC der Modifikation D ist dadurch gekennzeichnet, daß es einen mit Hilfe der Differentialthermoanalyse (DTA) bestimmten Schmelzpunkt von 261°C bis 265°C

hat. Ein charakteristisches Differentialthermodiagramm ist in der Abbildung 2 wiedergegeben.

5 CCDC der Modifikation D ist dadurch gekennzeichnet, daß es ein in KBr gemessenes Infrarotspektrum wie in Abbildung 3 gezeigt besitzt.

Die Kristallmodifikation D von CCDC wird dadurch erhalten, daß man CCDC unbekannter Modifikation oder amorphes CCDC in einer Konzentration zwischen 1 und 3 Gewichtsprozent in Wasser löst, diese Lösung stehen läßt bis ein Feststoff ausfällt, diesen Feststoff abfiltriert, das so erhaltene wasserhaltige Produkt trocknet und  
10 anschließend bis auf eine Temperatur, die oberhalb der Umwandlungstemperatur liegt, erhitzt.

Das Trocknen des wasserhaltigen Produktes kann nach gängigen Methoden erfolgen.  
15 So kann das wasserhaltige Produkt beispielsweise bei erhöhter Temperatur im Vakuum getrocknet werden. Es ist auch möglich, die Trocknung in Gegenwart eines üblichen Trocknungsmittels wie beispielsweise Phosphorpentoxid durchzuführen.

Die zur Umwandlung der getrockneten Probe in die Modifikation D erforderliche  
20 Temperatur kann mittels einer DTA der getrockneten Substanz bestimmt werden. In der Regel liegt sie zwischen 130°C und 160°C.

CCDC der Kristallmodifikation D ist überraschend stabil und wandelt sich auch bei längerer Lagerung nicht in eine andere Kristallmodifikation oder die amorphe Form um. Es ist aus diesen Gründen hervorragend zur Herstellung von Tabletten oder  
25 anderen Festformulierungen geeignet. Durch seine Stabilität verleiht es diesen Formulierungen die gewünschte lang andauernde Lagerstabilität. Mit der Kristallmodifikation D können damit definiert und gezielt stabile feste Zubereitungen von CCDC hergestellt werden.

30

CCDC der Kristallmodifikation D ist hervorragend gegen pathogene Bakterien auf dem Gebiet der Human- oder Tiermedizin wirksam. Sein breites Einsatzgebiet entspricht dem von CCDC.

- 5 Das Röntgen-Pulverdiffraktogramm zur Charakterisierung der Kristallmodifikation D von CCDC wurde mit einem Transmissions-Diffraktometer STADI-P mit ortsempfindlichen Detektor (PSD2) der Firma Stoe erhalten.

- 10 Der Schmelzpunkt der Differentialthermoanalyse wurde mit dem Gerät DSC 820 der Firma Mettler-Toledo erhalten. Dabei wurde die Probe von CCDC der Kristallmodifikation D in einem Aluminiumtiegel mit 5 K/min an der Luft aufgeheizt.

Das IR-Spektrum wurde mit dem Gerät 881 der Fa. Perkin-Elmer in KBr erhalten.

- 15 Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung ohne sie einzuschränken. Die in folgenden Beispielen eingesetzten Lösungsmittel-/Basensysteme sind besonders bevorzugt.

### Vergleichsbeispiel

Eine Mischung aus 3,07 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure, 1,39 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan, 2,24 g 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 29,5 ml Dimethylformamid und 29,5 ml Aetonitril wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 60°C Badtemperatur am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen. Die resultierende Lösung wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 7 gestellt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird dreimal mit je 20 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer bei 60°C Badtemperatur ein. Man erhält 2,4 g hellbraunen Feststoff, der das in der Abbildung 4 gezeigte Röntgen-Pulverdiffraktogramm aufweist und demnach zum großen Teil amorph ist.

15

### Beispiel 1

1 012 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in einer Mischung aus 3 300 ml Ethanol, 1 980 ml N-Methyl-pyrrolidon und 534 g Hünig-Base vorgelegt. Man erhitzt unter Rückfluß und tropft dann 459 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo[4.3.0]nonan zu. Nach Beendigung des Zutropfens rührt man noch 3 Stunden unter Rückfluß, läßt dann auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den Feststoff ab und wäscht ihn mit insgesamt 1 800 ml Ethanol.

25 Der erhaltene Feststoff wird in einer Mischung aus 4 650 ml Ethanol und 41 g Hünig-Base suspendiert und das Reaktionsgemisch 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt das Reaktionsgemisch wieder auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den Feststoff ab, wäscht mit insgesamt 1 000 ml EtOH nach und trocknet bei 60 bis 70°C im Vakuumtrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält 1 130 g beigen Feststoff, der das in der Abbildung 5 gezeigte Pulver-Röntgendiffraktogramm aufweist.

30

Aus 450 g dieses Feststoffes und 29 450 g doppelt destilliertem Wasser wird eine 1,5 %ige (w/w) wäßrige Lösung hergestellt, die durch ein 0,2 µm-Filter filtriert wird, um etwaige ungelöste Partikel zu entfernen. Anschließend wird diese Lösung 4  
5 Wochen bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß in Kanistern aus Polyethylen gelagert. Nach dieser Zeit wird der ausgefallene Feststoff über ein 0,8 µm-Filter abfiltriert und über Nacht bei 75°C getrocknet.

Man erhält 2 g Feststoff, der nach Pulver-Röntgendiffraktogramm überwiegend  
10 amorph ist (Abbildung 6) und die in der Abb. 7 gezeigte DTA aufweist.

30 mg des so erhaltenen Feststoffes werden 2 Stunden unter Stickstoff auf 160°C erhitzt. Man erhält 28 mg Feststoff, der das in der Abbildung 1 gezeigte Pulver-Röntgendiffraktogramm, das in der Abbildung 2 gezeigte Differentialthermodiagramm und das in der Abbildung 3 gezeigte IR-Spektrum aufweist.  
15

**Patentansprüche**

1. 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-  
1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC) der Kristallmodifikation  
5 D, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit  
folgenden Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität aufweist

<u>2 <math>\theta</math> (2 Theta)</u>
7,6
9,5
12,8
14,2
17,5
19
19,3
19,5
20,4
21
21,8
22,6
25,2
27,5

2. 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-  
10 1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC) der Kristallmodifikation  
D, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Röntgen-Pulverdiffraktogramm mit  
folgenden Reflexlagen (2 Theta) hoher und mittlerer Intensität aufweist

---

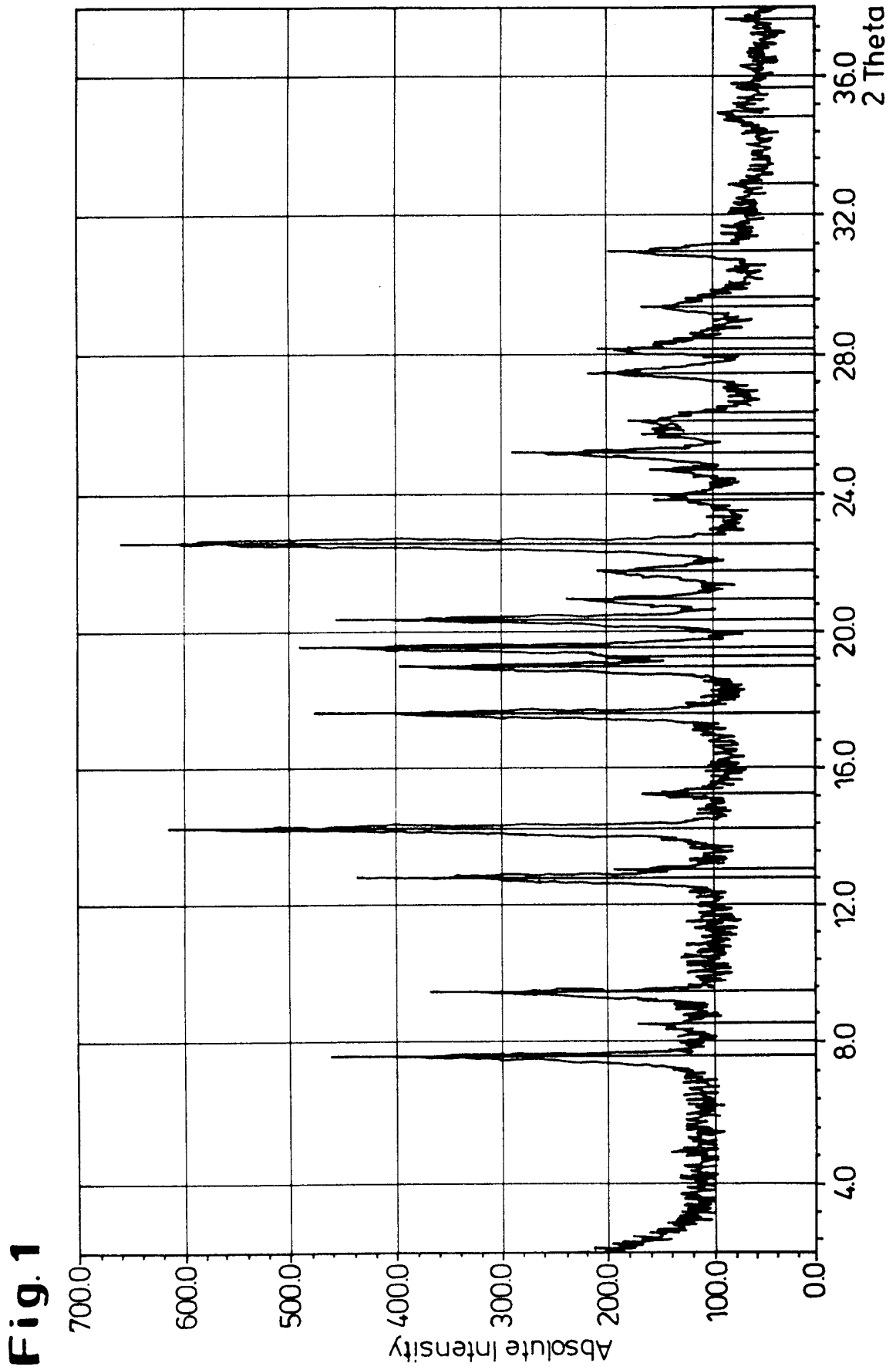
<u>2 <math>\theta</math> (2 Theta)</u>
7,6
9,5
12,8
14,2
17,5
19
19,3
19,5
20,4
21
21,8
22,6
25,2
27,5

---

und einen durch DTA ermittelten Schmelzpunkt von 261°C bis 265°C besitzt.

3. 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-  
5 1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (CCDC) der Kristallmodifikation  
D, dadurch erhältlich, daß man CCDC unbekannter Modifikation oder amor-  
phes CCDC in 1 bis 3 Gewichtsprozent in Wasser löst, den nach einiger Zeit  
ausgefallenen Feststoff abfiltriert, trocknet und auf eine Temperatur oberhalb  
der Umwandlungstemperatur erhitzt.
- 10
4. Verfahren zur Herstellung von CCDC der Modifikation D, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß man CCDC unbekannter Modifikation oder amorphes CCDC in  
1 bis 3 Gewichtsprozent in Wasser löst, den nach einiger Zeit ausgefallenen  
Feststoff abfiltriert, trocknet und auf eine Temperatur oberhalb der Umwand-  
15 lungstemperatur erhitzt.

- 5.
- 5
- 6.
- 10
- 7.
5. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen CCDC der Modifikation D gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 enthält.
  6. Verwendung von CCDC der Modifikation D gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 zur Herstellung von Arzneimitteln.
  7. Verwendung von CCDC der Modifikation D gemäß einem der Ansprüche 1 und 2 in antibakteriellen Mitteln.



**Fig. 2**

Methodenname: 25-350/5°C/min

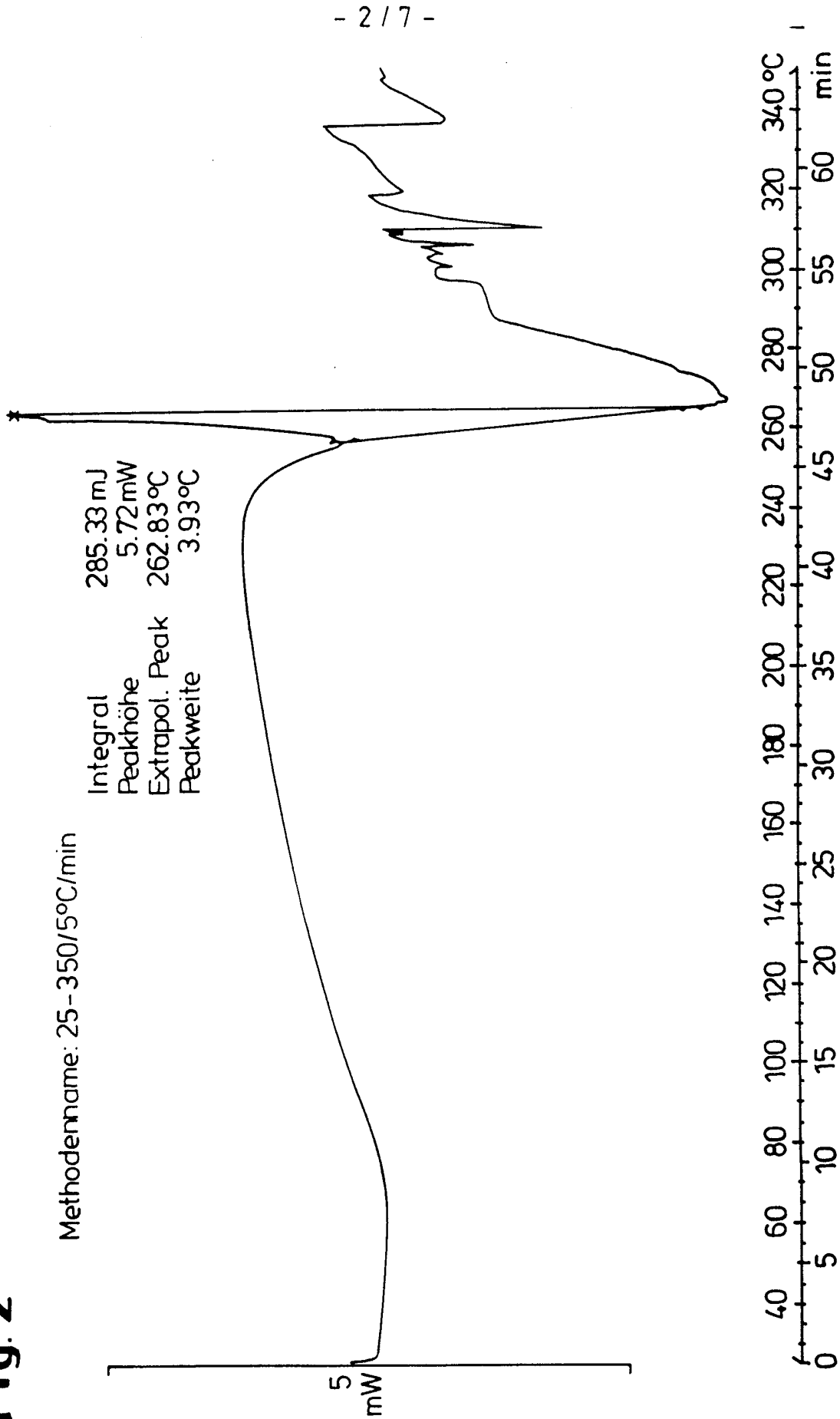
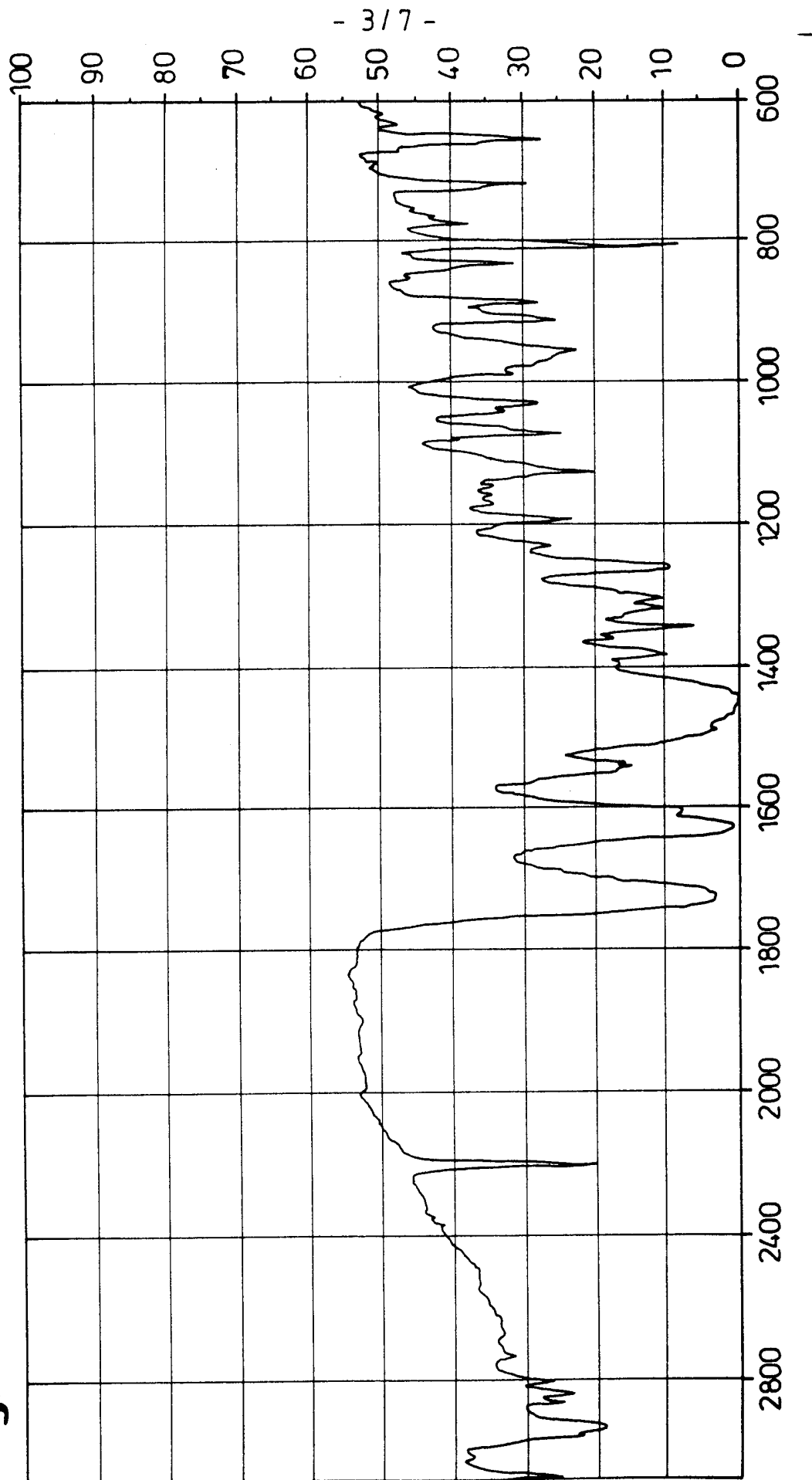
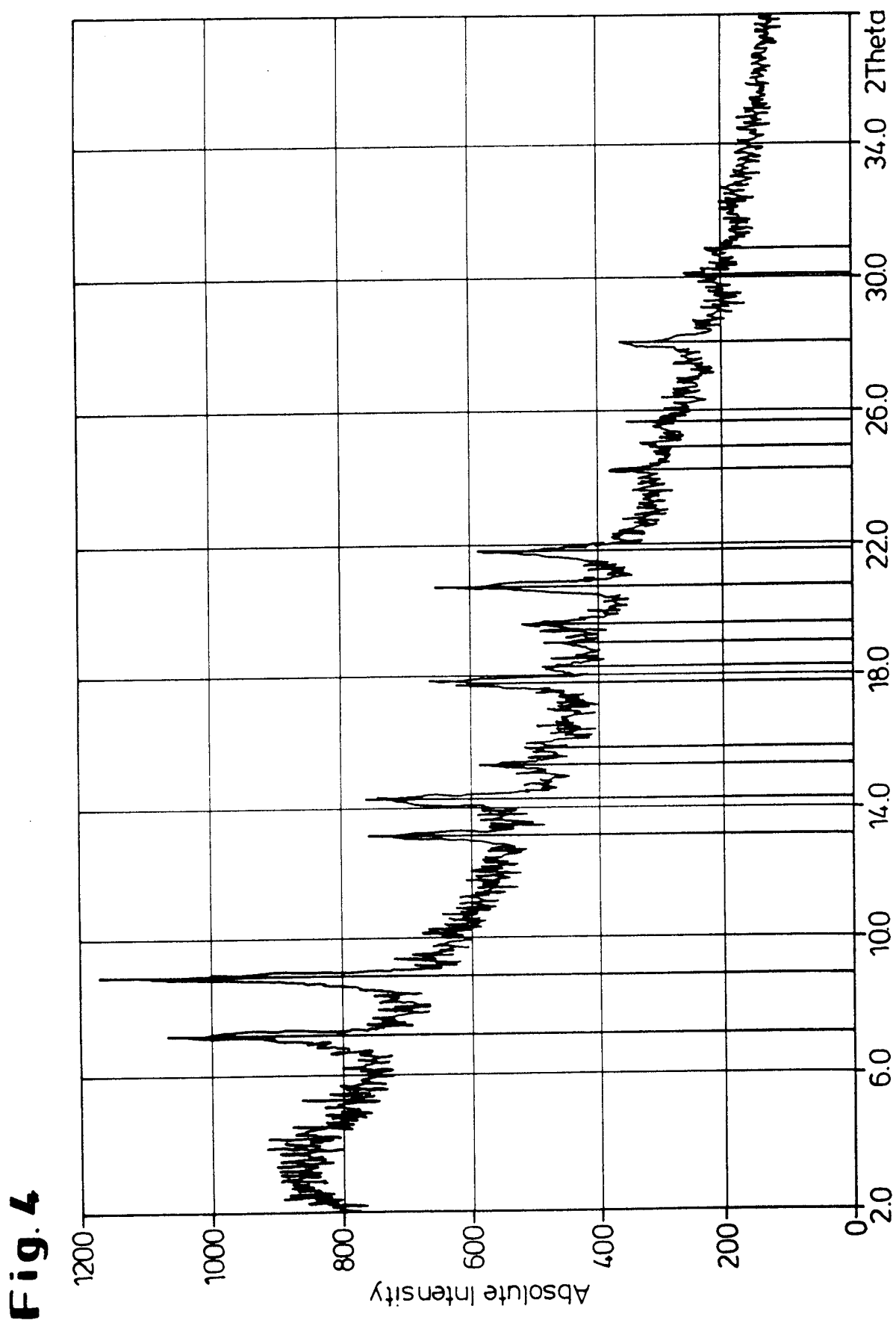
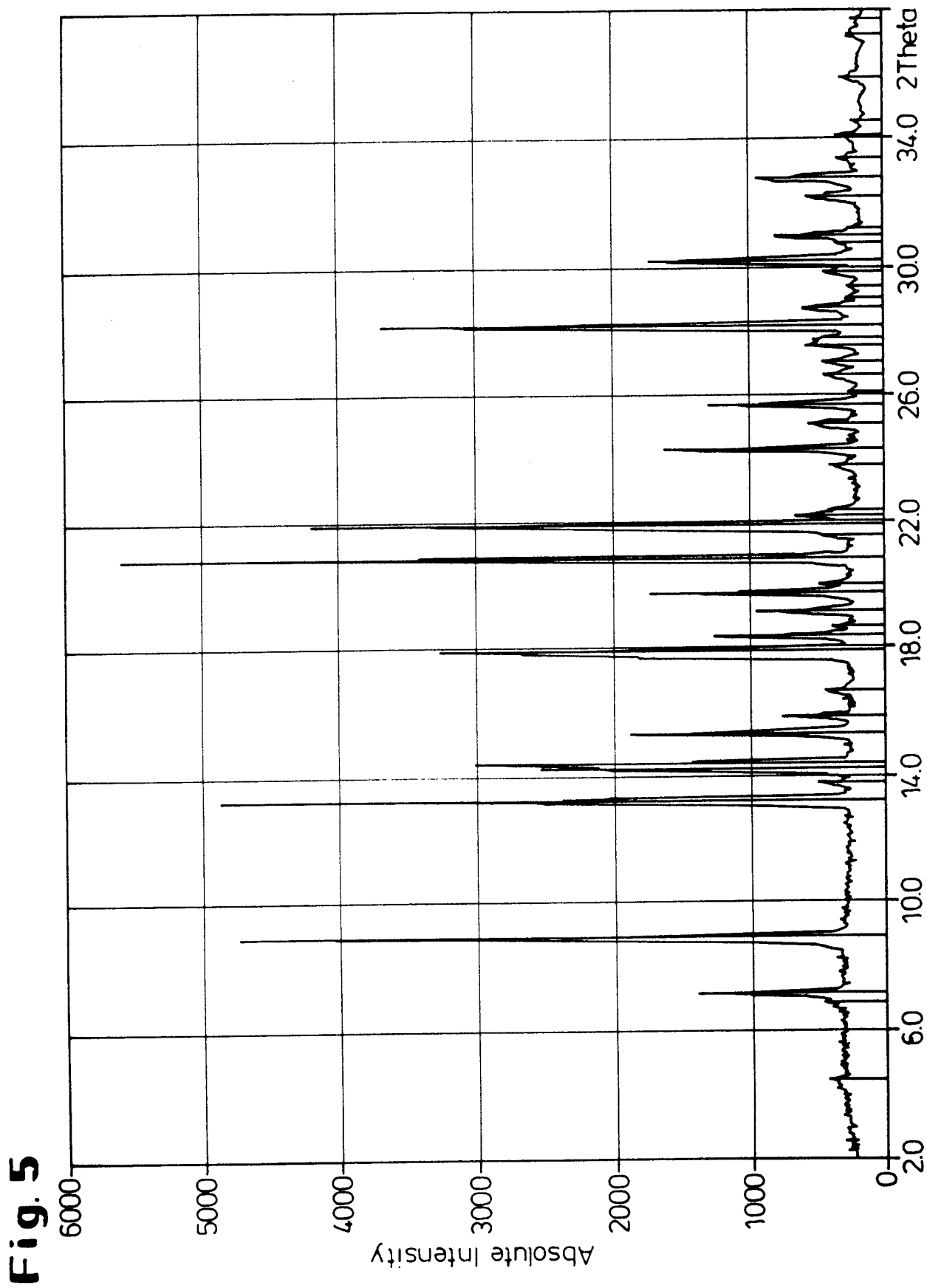
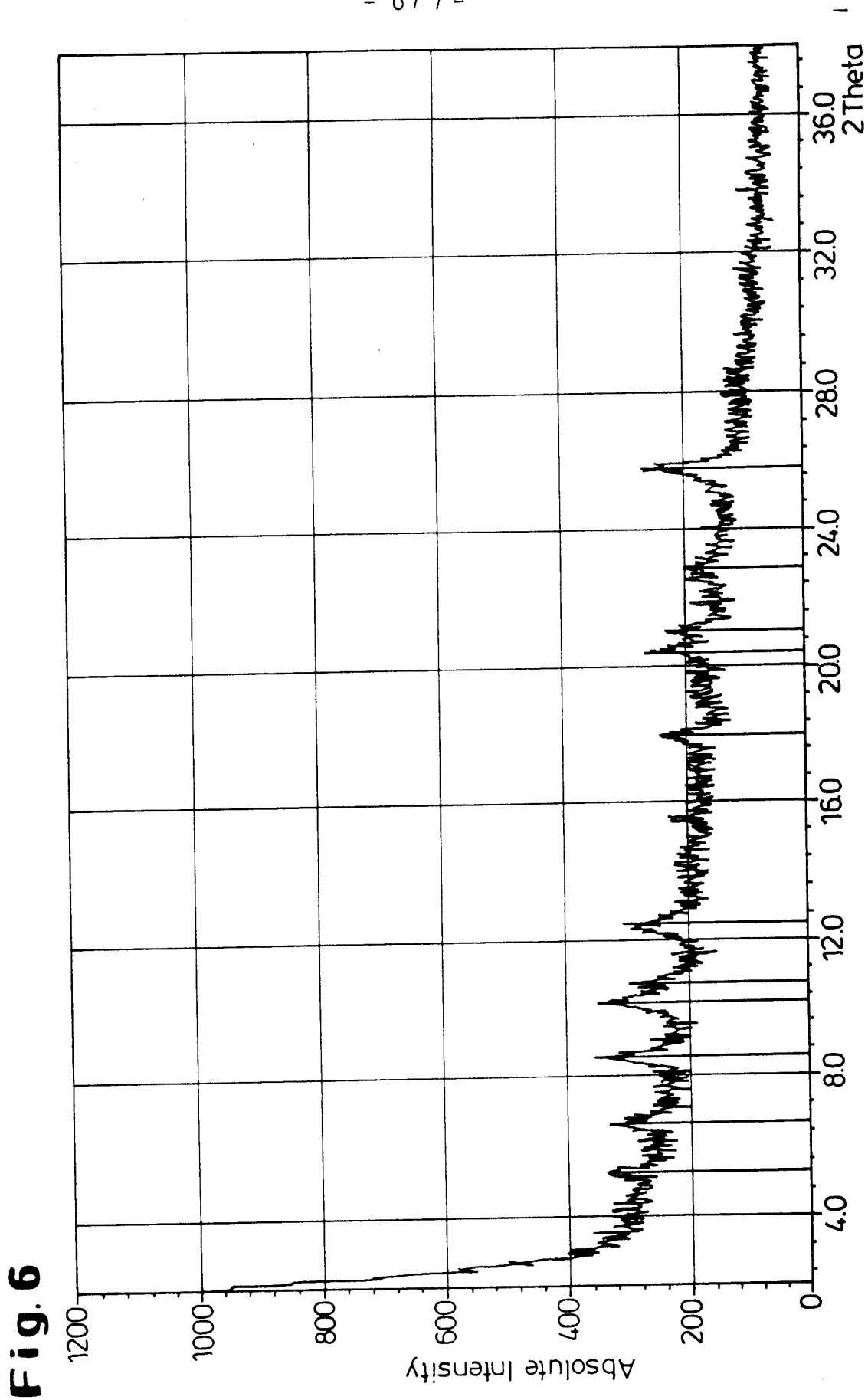


Fig. 3



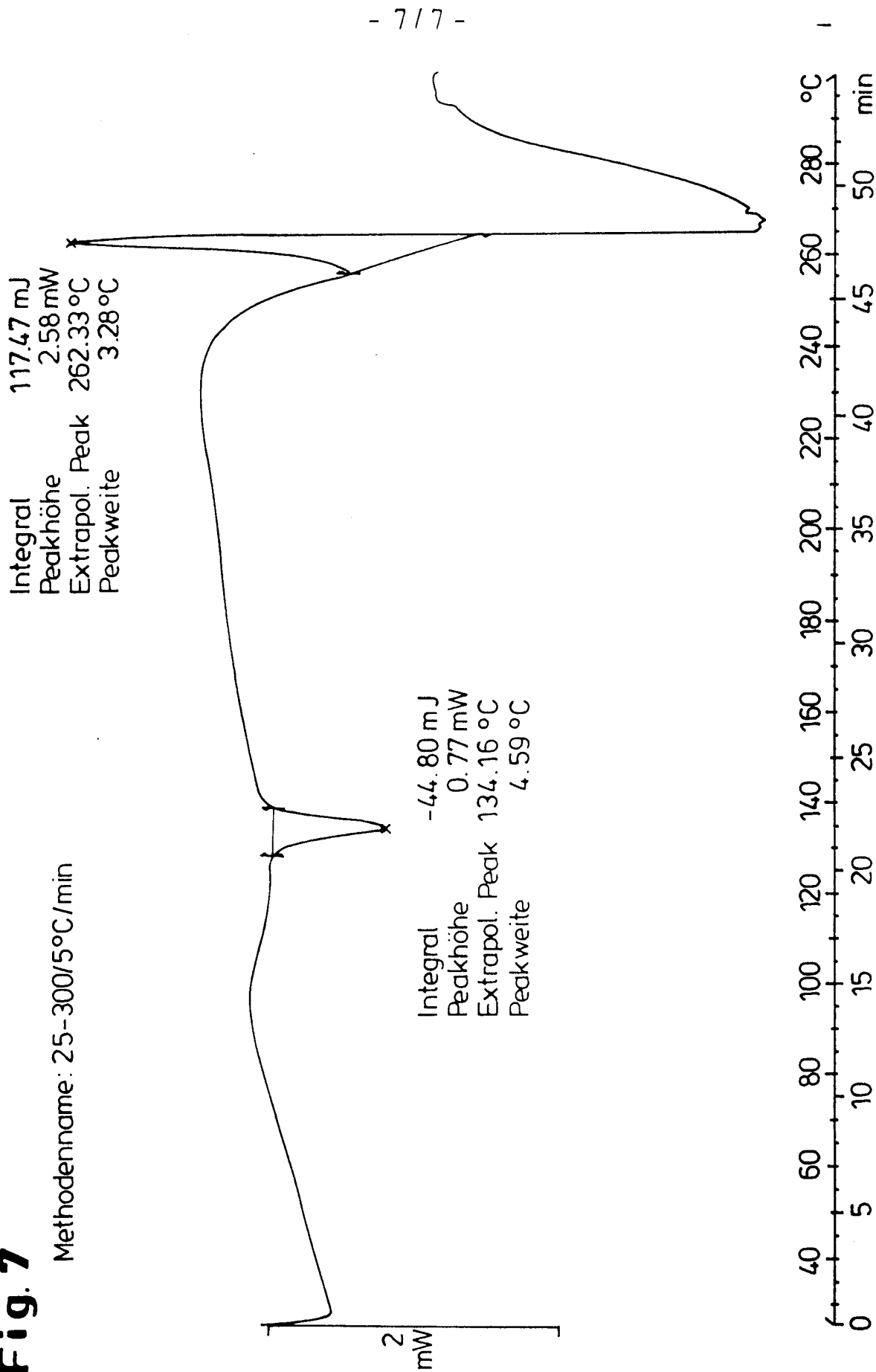






**Fig. 7**

Methodenname: 25-300/5°C/min



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/01203

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07D471/04 A61K31/44 A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 31001 A (BAYER AG ;BARTEL STEFAN (DE); JAETSCH THOMAS (DE); HIMMLER THOMAS) 28 August 1997 (1997-08-28) cited in the application example 1	1-7
Y	WO 96 16055 A (UPJOHN CO ;SCHINZER WILLIAM C (US); DUNN MICHAEL J (US); CHAO ROBE) 30 May 1996 (1996-05-30) page 9	1-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

- \* Special categories of cited documents :
- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
  - \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
  - \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
  - \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
  - \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
  - \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
  - \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
  - \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
  - \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">5 June 2000</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">15/06/2000</p>
---	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Steendijk, M</p>
--	---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.  
PCT/EP 00/01203

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

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>                     DATABASE WPI                      Section Ch, Week 198945                      Derwent Publications Ltd., London, GB;                      Class B02, AN 1989-327670                      XP002139340                      &amp; JP 01 242582 A (HOKURIKU PHARM CO LTD),                      27 September 1989 (1989-09-27)                      abstract                        -----                 </p>	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 00/01203

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9731001	A	28-08-1997	DE 19633805	A 28-08-1997
			AU 715341	B 20-01-2000
			AU 1768997	A 10-09-1997
			BR 9707606	A 27-07-1999
			CA 2247020	A 28-08-1997
			CN 1211984	A 24-03-1999
			CZ 9802684	A 17-02-1999
			EP 0882049	A 09-12-1998
			HU 9900502	A 28-06-1999
			NO 983819	A 20-08-1998
			PL 328577	A 01-02-1999
			SK 114698	A 11-01-1999
			WO 9616055	A
AU 4278096	A 17-06-1996			
BR 9509688	A 30-09-1997			
CA 2201735	A 30-05-1996			
CZ 9701382	A 15-10-1997			
EP 0790992	A 27-08-1997			
FI 972103	A 16-05-1997			
HU 77946	A 28-12-1998			
JP 10509169	T 08-09-1998			
NO 972273	A 16-05-1997			
NZ 297590	A 29-06-1999			
PL 320190	A 15-09-1997			
US 5985893	A 16-11-1999			
JP 1242582	A	27-09-1989	JP 2676521	B 17-11-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01203

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 C07D471/04 A61K31/44 A61P31/04

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 C07D A61K A61P

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)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 31001 A (BAYER AG ; BARTEL STEFAN (DE); JAETSCH THOMAS (DE); HIMMLER THOMAS) 28. August 1997 (1997-08-28) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1	1-7
Y	WO 96 16055 A (UPJOHN CO ; SCHINZER WILLIAM C (US); DUNN MICHAEL J (US); CHAO ROBE) 30. Mai 1996 (1996-05-30) Seite 9	1-7

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 erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer 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

5. Juni 2000

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

15/06/2000

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

Steendijk, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198945 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1989-327670 XP002139340 &amp; JP 01 242582 A (HOKURIKU PHARM CO LTD), 27. September 1989 (1989-09-27) Zusammenfassung -----</p>	1-7

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01203

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9731001 A	28-08-1997	DE 19633805 A	28-08-1997
		AU 715341 B	20-01-2000
		AU 1768997 A	10-09-1997
		BR 9707606 A	27-07-1999
		CA 2247020 A	28-08-1997
		CN 1211984 A	24-03-1999
		CZ 9802684 A	17-02-1999
		EP 0882049 A	09-12-1998
		HU 9900502 A	28-06-1999
		NO 983819 A	20-08-1998
		PL 328577 A	01-02-1999
		SK 114698 A	11-01-1999
WO 9616055 A	30-05-1996	AU 709057 B	19-08-1999
		AU 4278096 A	17-06-1996
		BR 9509688 A	30-09-1997
		CA 2201735 A	30-05-1996
		CZ 9701382 A	15-10-1997
		EP 0790992 A	27-08-1997
		FI 972103 A	16-05-1997
		HU 77946 A	28-12-1998
		JP 10509169 T	08-09-1998
		NO 972273 A	16-05-1997
		NZ 297590 A	29-06-1999
		PL 320190 A	15-09-1997
		US 5985893 A	16-11-1999
JP 1242582 A	27-09-1989	JP 2676521 B	17-11-1997