

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1021671

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1021671

51 Int.Cl.⁷
C07C303/44, C07C311/39, A61K31/18,
C07B57/00

22 Ingediend: 16.10.2002

30 Voorrang:
31.10.2001 US 60/330817
31.07.2002 US 10/208009

73 Octrooihouder(s):
Synthon B.V. te Nijmegen.

41 Ingeschreven:
07.05.2003

72 Uitvinder(s):
Theodorus Hendricus Antonius Peters te
Arnhem
Jaroslav Pis te Praag (CZ)
Radim Scigel te Praag (CZ)
Hans Jan Hoorn te Nijmegen

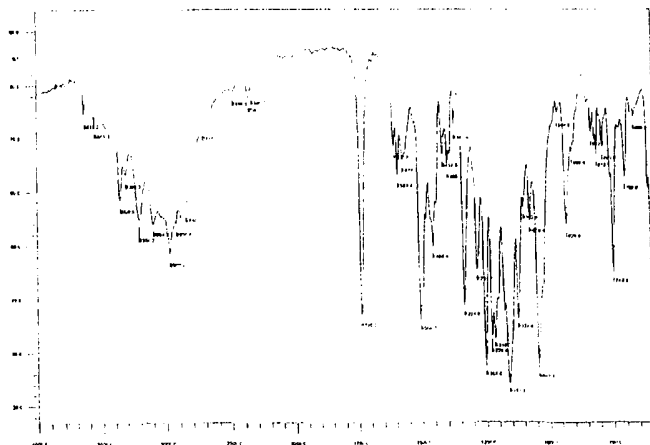
47 Dagtekening:
15.05.2003

45 Uitgegeven:
01.07.2003 I.E. 2003/07

74 Gemachtigde:
Dr.Ir. H.W. Prins c.s. te 2502 EN Den Haag.

54 Werkwijze voor de resolutie van tamsulosine en verbindingen en samenstellingen, die daarmee verband houden.

57 De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze die omvat:
(a) het met voorkeur precipiteren van een diastereomeer sulfonaatzout van tamsulosine uit een oplossing die een diastereomeer paar van sulfonaatzouten van tamsulosine omvat, om een diastereomeer verrijkt precipitaat en een diastereomeer verrijkte opgeloste stof te vormen, op een verbinding geselecteerd uit de groep omvattende (R)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat, (S)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat, (R)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat, en (S)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat, op een (R)-tamsulosine(-)camphor-10-sulfonaat met tenminste één van de volgende eigenschappen: IR spectrum zoals getoond in figuur 1, smelttraject van 208–211 °C of een optische rotatie van ongeveer 17,2° (c=0,5 in methanol) en op een samenstelling omvattende (R) en (S) tamsulosine of het zout daarvan, waarbij één van de genoemde (R) of (S) vorm de hoeveelheid van de ander overstijgt binnen het traject van 60:40 tot 95:5 per gewichtsdeel.



NL C 1021671

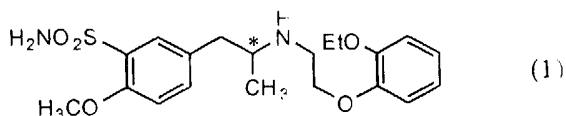
De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

WERKWIJZE VOOR DE RESOLUTIE VAN TAMSULOSINE EN
VERBINDINGEN EN SAMENSTELLINGEN, DIE DAARMEE VERBAND
5 HOUDEN

De huidige uitvinding heeft betrekking op een
werkwijze voor de scheiding van

10 (R,S) -5-[2-[[2-(2-ethoxytenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-
methoxybenzeen-sulfonamide, tevens bekend als
tamsulosine, in optisch verrijkte en/of optisch zuivere
enantiomeren en op verbindingen en samenstellingen, die
hierbij van nut zijn.

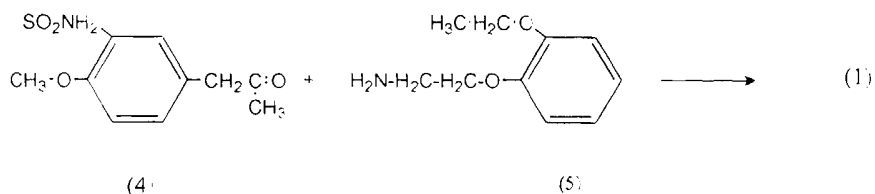
15 De verbinding
5-[2-[[2-(2-ethoxytenoxy)ethyl] amino]propyl]
2-methoxy-benzeensulfonamide volgens formule (1)



20 is een commercieel verkocht farmaceutisch actieve
verbinding, die bruikbaar is voor de behandeling van
hartinsufficiënties en goedaardige prostaatische
hyperplasie. Het wordt geopenbaard in EP34432 en US
25 4731478. Het molecuul dat verder aangeduid wordt als
"tamsulosine", heeft een asymmetrisch koolstofatoom
(aangegeven door een ster in de bovenstaande formule 1,
wat het bestaan van twee enantiomeren mogelijk maakt,
normaal gesproken aangeduid als (R)- of (S)-
30 enantiomeren. Zowel de vrije base als haar
zuuradditieozouten kunnen een of meer van de twee

enantiomeren omvatten. De enantiomeren hebben een
verschillende optische activiteit in gepolariseerd licht
en zij verschillen tevens in hun farmacologische
activiteiten. Het commercieel product dat op de markt
5 wordt gebracht is het waterstofchloridezout van het (R)-
enantiomeer van tamsulosine dat linksdraaiend is of
(R)(-) tamsulosine hydrochloride.

EP34432/US 4731478 openbaart inter alia twee
algemene werkwijzen die tamsulosine kunnen opleveren. Een
10 algemene werkwijze (hierna aangeduid als "werkwijze A")
omvat een reductieve aminering van een benzylmethylketon
verbinding met een gesubstitueerd fenoxylethylamine. Om
tamsulosine te vervaardigen, zouden de overeenkomstige
verbindingen voorgesteld worden door respectievelijk
15 formule (4) en (5).

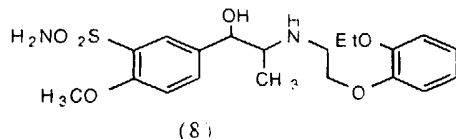


Echter, noch deze verbindingen, noch de details
20 van een daadwerkelijk productieproces, dat tot
tamsulosine leidt door gebruik te maken van deze
werkwijze, wordt geopenbaard. In plaats hiervan werden
voor werkwijze A slechts voorbeelden gegeven voor
alkylsulfonamide derivaten. Dienovereenkomstig, werden de
25 verbindingen (4) en (5) tevens niet vervaardigd als
chemische stoffen. Verder werden de producten die als
voorbeeld gegeven waren voor werkwijze A, zie voorbeelden
4 en 5, gekristalliseerd als het waterstofchloridezout
van de racemaat. Indien werkwijze A toegepast wordt voor

de synthese van tamsulosine, zou het resultaat de productie van racemisch tamsulosine toestaan, geïsoleerd in de vorm van een waterstofchloridezout.

De tweede werkwijze (hierna aangeduid als "werkwijze B") openbaart op generieke wijze de conversie van een gehydroxyleerd analoog in het gewenste syllionamide via een chloro analoog. Voor de vervaardiging van tamsulosine, zou het hydroxyanaloog een verbinding van formule (8) zijn.

10



Geopenbaard werd hierin, dat het uitgangshydroxy-analoog vervaardigd kan worden volgens de werkwijze van GB 2006772, dat overeenkomt met DE 2843016 en US 4217305. Echter, geen van deze documenten toont specifiek de vorming van een hydroxy-tamsulosine intermediair. Verder, lijkt het, dat in zowel US4731478 en GB 2006772 slechts racemisch tamsulosine er-
 20 respectievelijk racemisch hydroxy-tamsulosine vervaardigd zou worden via dit algemene reactieschema en niet het zuivere enantiomeer. Merk op dat tamsulosine niet bereid werd door middel van deze werkwijze in US 4731478. Afgeleid kan worden dat condensatie van de verbinding (5) met een geschikte reactiepartner (geminaal halohydrine of oxyran,, zou volgens GB 2006772, racemisch hydroxy-tamsulosine opleveren, dat daarmee overeenkomstig vervolgens omgezet zou worden in racemisch tamsulosine.

Een werkwijze voor de resolutie van racemisch tamsulosine in optische isomeren werd niet geopenbaard in de bovengenoemde documenten uit de stand der techniek. Het enige proces dat geopenbaard wordt in US 4731478 dat optisch zuiveren enantiomeren vormen oplevert is niet in overeenstemming met werkwijze A of werkwijze B, maar omvat in plaats hiervan het reageren van optisch zuiver 5-((2-amino-2-methyl)ethyl)-2-methoxybenzeensulfonamide met 2-(o-ethoxyfenoxy)ethyl bromide om het overeenkomstige (R)- of (S)-tamsulosine te vormen. Zie voorbeelden 33(a) en 33(b). Bekende processen voor het verschaffen van het optisch zuivere amine, dat wil zeggen processen geopenbaard in JP 58-18353, EP257787, JP 02-679248 zijn langdurig en gecompliceerd. Als het uitgangs amine niet de gewenste optische zuiverheid heeft, zou het geproduceerde tamsulosine overeenkomstig bereid zijn in een optisch onzuivere vorm (in een mengsel van enantiomeren). Geen methode is bekend hoe een dergelijk optisch onzuiver product gescheiden moet worden.

Het zou gewenst zijn om een werkwijze te hebben om optisch onzuiver tamsulosine te scheiden, inclusief racemisch tamsulosine. In het bijzonder is het gewenst een werkwijze te verschaffen voor de scheiding van een racemisch tamsulosine of een mengsel van tamsulosine enantiomeren, waarmee de gewenste enantiomeren, in het bijzonder het (R) enantiomeer vervaardigd kan worden in een gewenste zuiverheid.

SAMENVATTING VAN DE UITVINDING

De huidige uitvinding heeft betrekking op de scheiding van tamsulosine enantiomeren door het gebruik van diastereomere zouten hiervan, in het bijzonder camphor sulfonaatzouten, door middel van kristallisatie en de verbindingen en samenstellingen die hierbij

toegepast worden en hiermee vervaardigd worden. In het bijzonder, heeft één aspect van de uitvinding betrekking op een werkwijze dat het met voorkeur precipiteren van een diastereomeer sulfonaatzout van tamsulosine omvat uit
5 een oplossing die een diastereomeere sulfonaatzoutenpaar van tamsulosine bevat, onder vorming van een diastereomeer verrijkt precipitaat en een diastereomeer verrijkt oplosmiddel. De verrijkte tamsulosine vrije base enantiomeer kan vrij gemaakt worden uit ofwel het
10 verrijkte precipitaat ofwel het verrijkte oplosmiddel. De precipitatie kan herhaald worden met of zonder het eerst vrij maken van de vrije base.

Op vergelijkbare wijze, heeft een ander aspect van de uitvinding betrekking op een werkwijze voor het
15 scheiden van enantiomeren van tamsulosine door middel van fractionele kristallisatie die het gebruik maken van een chiraal camphor sulfonaatzuur in genoemde kristallisatie omvat.

Een verder aspect van de uitvinding heeft
20 betrekking op een verbinding geselecteerd uit de groep omvattende (R)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat, (S)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat, (R)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat, en (S)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat. Voor de duidelijkheid, omdat deze zouten
25 diastereomeren zijn, verwijzen de (R) en (S) aanduidingen naar de stereoconfiguratie van de tamsulosine verbinding en de (+) en (-) aanduidingen verwijzen naar de optische activiteit van het zuur, waaruit het diastereomeere zout gevormd werd. Deze diastereomeren zijn in het bijzonder
30 bruikbaar bij het met voorkeur precipiteren volgens de huidige uitvinding.

Een ander aspect van de uitvinding heeft betrekking op een samenstelling omvattende (R) en

(S)tamsulosine of de zouten hiervan, waarbij een van de genoemde (R) of (S) vormen de hoeveelheid van de ander overtreft in de orde van 60:40 tot 95:5, bij voorkeur 65:35 tot 95:5 delen per gewicht. Dergelijke
5 samenstellingen kunnen gevormd worden door de werkwijze volgens de huidige uitvinding en/of zijn bruikbaar als substraat in het scheidingsproces volgens de huidige uitvinding.

GEDETAILEERDE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

10 De huidige uitvinding heeft betrekking op de scheiding van tamsulosine. De werkwijze voor de scheiding van tamsulosine omvat het met voorkeur precipiteren van één diastereomeer sulfonaatzout van tamsulosine uit een oplossing die een paar diastereomere sulfonaatzouten van
15 tamsulosine omvat, onder vorming van een precipitaat, dat verrijkt is met één diastereomeer en een opgeloste stof (of de overblijvende moedervloeistof) die verrijkt is met het andere diastereomeer. De uitvinding is gebaseerd op de ontdekking dat diastereomere sulfonaatzouten van
20 tamsulosine eenvoudig gescheiden worden door middel van kristallisatie. Naar een dergelijk proces wordt soms verwezen als fractionele kristallisatie.

De oplossing die de diastereomeren omvat kan gevormd worden door een variëteit van manieren.
25 Tamsulosine substraat kan bijvoorbeeld in een oplosmiddel gereageerd worden met een chiraal sulfonaatzuur onder vorming van een diastereomerenpaar in oplossing. Of alternatieve wijze, kan een vast mengsel van diastereomeren zoals een precipitaat of een diastereomeer
30 verrijkt precipitaat opgelost worden in een oplosmiddel onder vorming van de oplossing. Aldus, wordt ongeacht hoe de oplossing, die de diastereomere sulfonaatzuur zouten van tamsulosine omvat, gevormd is, iedere bevoordeelde

precipitatie van één van de diastereomeren uit een dergelijke oplosmiddel, geacht binnen de beschermingsomvang van de huidige uitvinding te vallen.

Het substraat van de werkwijze volgens de uitvinding (=tamsulosine substraat) is een mengsel van tamsulosine enantiomeren. Het mengsel van (R) en (S) enantiomeren kan equimolare (50:50) zijn zoals bij racemisch tamsulosine of een racemisch mengsel van tamsulosine enantiomeren, of ongelijk zijn. In sommige uitvoeringsvormen kan de hoeveelheid van één enantiomeer significant groter zijn dan de hoeveelheid van het andere enantiomeer, in het bijzonder indien de werkwijze toegepast wordt op een tamsulosine substraat, dat reeds gedeeltelijk gescheiden is in haar enantiomeren, of op een substraat, dat vervaardigd is door middel van een optisch specifieke methode, die onvoldoende optische zuiverheid heeft.

De toepasbaarheid van de scheidingswerkwijze volgens de uitvinding is niet beperkt tot racemisch tamsulosine vrije base in vaste toestand. In het substraat voor scheiding, kan tamsulosine ofwel aanwezig zijn in de vorm van het vrije base of als een zuuradditiezout, anders dan een zout met een chiraal zuur. In al deze vormen, kan tamsulosine toegediend worden in een geïsoleerde toestand, zoals een kristallijn of niet-kristallijn vaste stof, een gedeeltelijk vaste stof of vloeistof, of in een oplossing of als een product van een chemische reactie, dat wil zeggen als een onzuiver product of reactie mengsel verkregen in de laatste stap van het vervaardigingsproces dat tot haar leidt. Het kan ongezuiverd gebruikt worden, of gezuiverd worden door elke geschikte methode, in elke gesolvateerde of gehydrateerde vorm.

Het meest voordelige tamsulosine substraat voor de werkwijze van optische scheiding, is optisch onzuiver of racemisch tamsulosine vrije base. De vrije base kan vervaardigd worden via diverse processen die onder 5 vermeld zijn. Bovendien, wordt een nieuwe geschikte werkwijze voor het isoleren van tamsulosine vrije base in vaste toestand hierna uiteengezet. De vaste toestand, in het bijzonder kristallijn, van tamsulosine vrije base is een geprefereerd substraat. Daarnaast, is het 10 geprefereerd dat de tamsulosine vrije base in een zuivere vorm is, zoals 80 % of zuiverder, bij voorkeur 90 % of zuiverder, en zelfs 95 % of zuiverder van niet-tamsulosine onzuiverheden.

Het racemisch of anderzins onzuiver tamsulosine 15 substraat wordt omgezet in het diastereomere zoutpaar door het substraat in een geschikt oplosmiddel in contact te brengen met een geschikt optisch actief (dat wij zeggen chiraal) sulfonaatzuur. De chirale sulfonaatzuren, die bruikbaar zijn binnen de huidige uitvinding, zijn bij 20 voorkeur monovalente organische sulfonaatzuren met een pKa waarde lager dan ongeveer 3,5. Geprefereerde chirale zuren zijn camphor sulfonaatzuren inclusief lagere alkylen/of halo derivaten daarvan. Specifiek geprefereerde zuren zijn (-)-camphor-10-sulfonzuur en (+)-camphor-10-sulfonzuur. Deze zuren zijn commercieel beschikbaar en 25 kunnen vervaardigd worden door middel van methoden die goed bekend zijn in het vakgebied.

De hoeveelheid van het chirale zuur dat gebruikt wordt bij de vorming van het diastereomeer paar 30 is in het bijzonder binnnen het traject van 0,5-2 molen per 1 mole tamsulosine en is bij voorkeur in hoofdzaak equimolair.

Het oplosmiddel wordt geselecteerd zodat het de zoutreactie vergemakkelijkt en bij voorkeur de daaropvolgende scheiding van de resulterende diastereomeren door middel van fractionele kristallisatie toestaat. In de werkwijze, kan een mengsel van tamsulosine substraat (vrije base of zout) met een oplosmiddel in contact gebracht worden met een vast chiraal zout, of kan een mengsel van een chiraal zuur met een oplosmiddel in contact gebracht worden met vast tamsulosine, of kunnen beide partners gecombineerd worden met een oplosmiddel voordat ze in contact met elkaar gebracht worden. Het contact kan gemaakt worden door gebruik te maken van een enkel oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen. Normaal gesproken worden het substraat en het zuur opgelost in het oplosmiddel, zelfs indien zij begonnen als een vaste stof aan het begin van het contact, om een efficiënte zoutreactie te vergemakkelijken. Geschikte oplosmiddelen omvatten lagere alcoholen in het bijzonder methanol en ethanol, acetone, dioxaan, ethyl acetate, mengsels daarvan, en mengsels van één of meer van deze oplosmiddelen met water. Geprefereerde oplosmiddelen zijn methanol en methanol-water mengsels.

De contacttemperatuur is van kamertemperatuur tot het kookpunt van het oplosmiddelsysteem, dit laatste wordt geprefereerd. Het is niet vereist dat een volledige oplossing wordt gevormd in deze stap, hoewel dit wordt geprefereerd.

De zoutreactie vormt een diastereomeerpaar: één diastereomeer resulteert uit de reactie van (R)-tamsulosine met het chirale sulfonzuur en een ander resulteert uit de reactie van het (S)-tamsulosine met het chirale sulfonzuur. Één van de diastereomeren wordt met voorkeur geprecipiteerd uit het oplosmiddel. De

precipitatie is "met voorkeur" doordat de gebruikte
condities één van de diastereomeren toestaat in grotere
mate te precipiteren dan de ander. De precipitatie van de
vaste fase kan spontaan zijn, of kan geïnduceerd worden
5 door de condities van de oplossing te wijzigen,
bijvoorbeeld door het mengsel na contact af te koelen,
een tegen-oplosmiddel toe te voegen, een deel van het
oplosmiddel te verwijderen of door combinaties van deze
technieken. Zoals hierin gebruikt omvat "geïnduceerd"
10 partieel geïnduceerd zoals wanneer enige precipitatie
zich spontaan voordoet en verdere precipitatie bereikt
wordt door een inducerende techniek alsook precipitatie
die bereikt wordt door enkel een inducerende techniek. De
precipitatie, spontaan ofwel geïnduceerd, kan tevens
15 vergemakkelijkt worden door de aanwezigheid van of
beënting met een groeikristal van het gewenste zout.

Het verkregen vaste zout is in hoofdzaak verrijkt
met een enantiomeer van tamsulosine bij voorkeur met het
(R)tamsulosine. Zoals hierbij gebruikt betekent
20 "verrijkt" dat het product meer bevat van een van het (R)
of (S)-tamsulosine of tamsulosine diastereomeer dan het
uitgangssubstraat of -samenstelling, bijvoorbeeld indien
het uitgangstamsulosine een 50:50 mengsel bevatte van (R)
en (S) enantiomeren, dan zou een precipitatie van een
25 zout met een (S):(R) tamsulosine ratio van 30:70 een
diastereomeer verrijkt precipitaat zijn, omdat het
diastereomeer met (of afgeleid van) het (R)-tamsulosine
relatief toegenomen is ten opzicht van de hoeveelheid van
de uitgangsoplanning. Op gelijke wijze is de moeder
30 vloeistof verrijkt met het andere diastereomere zout
gevormd door het tweede enantiomeer, bijvoorbeeld (S)-
tamsulosine en is het aldus een diastereomeer verrijkte
opgeloste stof. De verhouding van diastereomeren in de

uitgangsooplossing is niet beperkt tot racemische mengsels en omvat oplossingen waarbij één diastereomeer in een grotere hoeveelheid aanwezig is dan de ander.

Geprefereerde oplossingen omvatten diastereomeren van het (R):(S)-tamsulosine in een verhouding van 65:35 tot 95:5 of meer en omvatten in het bijzonder oplossingen met een verhouding binnen het traject van 70:30 tot 95:5, meer in het bijzonder 95:25 tot 85:15. In deze laatste gevallen, doet de verrijking zich voor, zolang het precipitaat (en het oplosmiddel) een andere verhouding heeft van één diastereomeer ten opzichte van de ander dan in de oplossingen. Bijvoorbeeld een opgeloste stof met een ratio van diastereomeer (R):(S) tamsulosine van 87:13 is een verrijkte opgeloste stof uit een oplossing die diastereomeer (R):(S) tamsulosine bevatte van 65:35. De verrijkingsgraad (optische opbrengst) is bij voorkeur ten minste 50 %, in het bijzonder tenminste 75%, meer in het bijzonder tenminste 80% en bij voorkeur tenminste 90%.

In een geprefereerde variant, is het diastereomere zout van het gewenste (R) isomeer van tamsulosine met een chiraal zuur minder oplosbaar dan dat van het diastereomeer van het (S) isomeer en aldus precipiteert de (R) vorm bij voorkeur uit de oplossing. Het precipitaat kan gescheiden worden uit het reactiemengsel, door gebruikelijke methoden zoals door filtratie of centrifugatie.

In een tweede variant, is het zout van het gewenste (R)-tamsulosine isomeer met een chiraal zuur beter oplosbaar dan dat van het (S) isomeer en blijft het in oplossing na scheiding van de vaste stof. De moedervloeistof bevat dan het gewenste enantiomeer van tamsulosine en kan verder verwerkt worden op diverse manieren. Het oplosmiddel kan bijvoorbeeld afgedampt

worden of er kan een tegenoplosmiddel toegevoegd worden om het gewenste zout in vaste toestand te verkrijgen. Bij voorkeur, wordt het zout niet geïsoleerd in een vaste toestand en wordt de verkregen oplossing op zich gebruikt in de volgende stap van het vrij maken van (R)-tamsulosine uit het zout. De optische opbrengsten van deze variant zijn vergelijkbaar aan die van hierboven.

In een voorbeeld van een voordelige uitvoeringsvorm van het optisch scheidingsproces van de uitvinding reageert tamsulosine, dat in hoofdzaak racemisch is, met (-)-camphor-10-sulfonzuur in methanol waarbij (R)-tamsulosine (-)-camphor-10-sulfonaat uit de oplossing afscheidt als een vaste stof, terwijl het zout van het (S) enantiomeer in oplossing blijft. Het (R) zout kan gescheiden worden uit het reactiemengsel na precipitatie door middel van gebruikelijke methoden, bijvoorbeeld door filtratie of centrifugatie. Het diastereomere zout kan tevens geïsoleerd worden in een gesolvateerde of gehydrateerde vorm.

Op alternatieve wijze, kan het zout van het gewenste (R) isomeer beter oplosbaar zijn dan het (S) isomeer, in welk geval het diastereomeer, dat het (S)-tamsulosine bevat, met voorkeur precipiteert en het diastereomeer, dat het (R)tamsulosine bevat, bij voorkeur in oplossing blijft. Dit geval doet zich voor, bijvoorbeeld bij de bereiding van zouten met (+)-camphor-10-sulfonzuur. Het (R)diastereomeer van tamsulosine (+)-camphor-10-sulfonaat, dat in oplossing blijft, kan vrijgemaakt worden door middel van verdamping, om het zout in vaste toestand te verkrijgen, of kan aldus in enige navolgende processtap gebruikt worden.

Aldus kan, aangezien zowel de geprecipiteerde en de in oplossing blijvende diastereomeren verrijkt

zijn, ofwel de geprecipiteerde of de in oplossing
 blijvende vorm gebruikt worden. De optische opbrengst kan
 verhoogd worden door reprecipitatie van de diastereomeer
 verrijkte vorm uit een geschikt oplosmiddel (eer-
 5 reprecipitatie oplosmiddel); bij voorkeur, hetzelfde
 soort oplosmiddel als gebruikt werd in de oplossing van
 de initiële precipitatie. De reprecipitatie vormt een
 verder verrijkt precipitaat en een verrijkte
 reprecipitatie oplossing. Het verder verrijkte
 10 precipitaat kan geïsoleerd worden door middel van elke
 bekende wijze zoals boven beschreven. Anderszijds, kan de
 reprecipitatie oplossing op voordelige wijze gecombineerd
 worden met de initiële oplossing om de opbrengst van het
 niet-precipiterende diastereomeer te verhogen.

15 Het wordt echter geprefereerd, dat het (R)-
 tamsulosine bevattende diastereomeer geprecipiteerd wordt
 uit het oplosmiddel. Het geprecipiteerde verrijkte zout
 kan op voordelige wijze geïsoleerd worden uit het
 reactiemengsel en optioneel her-geprecipiteerd of
 20 (her)gekristalliseerd worden voordat het gebruikt wordt
 in enige navolgende processtap. Indien echter het (S)-
 tamsulosine bevattende diastereomeer met voorkeur
 precipiteerd, dan is de oplossing overeenkomstig verrijkt
 met het (R)-tamsulosine bevattende diastereomeer. Het
 25 heeft voordeel, om een dergelijke verrijkte oplossing te
 combineren met de vloeibare fase van het oorspronkelijk
 reatiemengsel of oplossing, om de opbrengst van het
 gewenste (R)-tamsulosine in de navolgende reactiestap te
 verhogen.

30 Geprefereerde diastereomere paren omvatten (R)-
 en (S)-tamsulosine (-)-camphor-10-sulfonaten en (R)- en
 (S)-tamsulosine(+)-camphor-10-sulfonaten. Elk van deze
 diastereomeren is een specifiek aspect van de huidige

uitvinding. Het (R)-tamsulosine bevattende diastereomeer wordt in het bijzonder geprefereerd. Bovendien, is het gewenst dat de optische zuiverheid van een dergelijke verbinding hoger is, bijvoorbeeld tenminste 75% van het zoutmateriaal met de (R) tamsulosine configuratie, met meer voorkeur tenminste 80%, met meer voorkeur tenminste 90%, met nog meer voorkeur tenminste 95% en met nog meer voorkeur tenminste 99% inclusief 99.5% of groter.

(R)-tamsulosine(-)camphor-10-sulfonaat kan in vaste toestand geïsoleerd worden als een kristallijne stof. Hoogst zuivere vaste vormen daarvan hebben bij voorkeur tenminste één van de volgende eigenschappen: IR absorptie pieken bij 1740, 1505, 1161 en 1044 cm^{-1} (in KBr), een smelttraject van 208-211 °C, of een optische rotatie van ongeveer 17,2° ($c=0,5$ in methanol). Het IR spectrum van de verbinding wordt weergegeven in figuur 1. Natuurlijk kan en zal (R)-tamsulosine(-)camphor-10-sulfonaat additionele IR absorptie pieken hebben als ook andere fysische eigenschappen, die niet hierboven genoemd zijn.

Het zout, dat in hoofdzaak verrijkt is met het gewenste enantiomeer van tamsulosine, ofwel het precipitaat ofwel de opgeloste stof, wordt opgewerkt in de volgende stap, om het aldus verrijkte tamsulosine uit de zoutvorm vrij te maken. De stap van het vrij maken omvat in hoofdzaak behandeling van het zout (in vaste, gesuspendeerde of opgeloste toestand) met een organische of inorganische base. De base zal sterker moeten zijn dan de basiciteit van tamsulosine.

De organische of inorganische base maakt zowel het tamsulosine als het gebruikte optisch actieve zuur vrij uit hun gemeenschappelijke zoutvorm en vormt een nieuw zout met een dergelijk zuur, terwijl tamsulosine,

in hoofdzaak verrijkt met het gewenste enantiomeer, verkregen wordt als een vrije base.

De vrijgave stap wordt op voordelige wijze uitgevoerd in een oplosmiddel dat tenminste gedeeltelijk het gebruikte zout en base oplost. In zijn algemeenheid, verloopt het vrijmaken van het gewenste enantiomeer van tamsulosine uit het verrijkte zout, door het zout in contact te brengen met een equivalent van een geschikte base, bijvoorbeeld metaalhydroxyden, in een geschikt oplosmiddel, op voordelige wijze in water. De aldus gevormde vrije base van het verrijkte tamsulosine, wordt geïsoleerd met gebruikelijke methoden. Indien water toegepast is als oplosmiddel voor neutralisatie, precipiteert de tamsulosine base als een vaste stof en wordt zij geïsoleerd door middel van filtratie of centrifugatie.

Op alternatieve wijze, wordt het zout in contact gebracht met water, vervolgens aangezuurd met een sterker zuur bijvoorbeeld met waterstofchloride en wordt de vrijgemaakte scheidingsstof verwijderd door middel van extractie met een organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld met ethylacetate. Tamsulosine blijft in de waterige laag en wordt hieruit geprecipiteerd als een vrije base door middel van alkalinisatie, bij voorbeeld met natriumhydroxide oplossing.

Elke gebruikelijke werkwijze, die toepasbaar is voor de ontleding van tamsulosinezout en het vrijmaken van tamsulosine base, kan toegepast worden. Met voorkeur worden werkwijzen geprefereerd, die de isolatie van en, indien voordelig, het hergebruik van de scheidingsstof mogelijk maken. De resulterende vrijgemaakte base omvat bij voorkeur een verrijking van het (R)-tamsulosine of een zout daarvan. Geprefereerde tamsulosine

samenstellingen omvatten het (R):(S)-tamsulosine in een verhouding 65:35 tot 99,9: 0,1. Typische samenstellingen, die verrijkt maar niet de optische zuivere (R) vorm omvatten hebben een (R):(S)verhouding van 65:35 tot 95:5 of meer en omvatten in het bijzonder oplossingen met een verhouding binnen het traject van 70:30 tot 95:5, meer in het bijzonder 75:25 tot 85:15.

In een geprefereerd aspect omvat het verkregen product in hoofdzaak het (R)-isomeer van tamsulosine. De gevormde vrije base van tamsulosine, in het bijzonder het verrijkte (R) enantiomeer, kan verder omgezet worden in een zuuradditiezout met een geschikt zuur, in het bijzonder met een farmaceutisch acceptabel zuur, met bekende methoden. Voorbeelden van dergelijke zouten zijn het waterstofchloride, waterstofbromide, acetaat, fumarate, maleaat, citraat of methaan sulfonaat.

Indien de optische zuiverheid van het verkregen tamsulosine product niet voldoende is, kan de zuivering verder verhoogd worden, door het proces te herhalen. Aldus, kan een tweede paar diastereomere tamsulosine zouten gelijk of verschillend zijn aan het eerste paar. In een uitvoeringsvorm, is het tweede paar verschillend van het eerste, doordat een chiraal sulfonzuur, dat een rotatie verschilt van het eerste zout wordt toegepast. In bepaalde uitvoeringsvormen heeft het voordeel dat de eerste precipitatie met voorkeur het diastereomeer, dat het (S)-tamsulosine omvat precipiteert en de tweede precipitatie uit een tweede oplosmiddel met voorkeur het (R)-tamsulosine omvattende diastereomeer precipiteert. In deze uitvoeringsvorm, wordt de verrijkte oplossing uit de eerste precipitatie gebruikt, ofwel met of zonder vrijgave van de tamsulosine vrije base, om een oplossing voor de tweede precipitatie te maken.

Een voorbeeld is als volgt. Racemisch tamsulosine wordt behandeld met (+)camphor-10-sulfonzuur, waardoor het meeste van het ongewenste (S)enantiomeer afgescheiden wordt als een vast zout met het genoemde zuur en het zout met het gewenste (R)enantiomeer in de vloeibare fase blijft. Daaruit, wordt de tamsulosine vrije base vrijgemaakt, in vaste toestand, door toedoe van een base en wordt het gescheiden uit de moedervloeistof (opgeloste stof). De vaste stof, die 10 verrijkt is met het (R)enantiomeer van tamsulosine base, wordt vervolgens gereageerd met (-)-camphor-10-sulfonzuur om een diastereomeer paar te vormen. Het gewenste zout precipiteert uit de oplossing en wordt geïsoleerd, omgezet in de vrije base en, indien noodzakelijk, 15 gerekristalliseerd. Het in hoofdzaak zuivere (R)isomeer van tamsulosine wordt vervolgens omgezet in een farmaceutisch acceptabel zout, bijvoorbeeld in een waterstofchloride zout.

Op vergelijkbare wijze kan de werkwijze 20 toegepast worden op tamsulosine producten uit een synthese of die opgewerkt zijn uit een moedervloeistof, die onvoldoende zuiver (R)-tamsulosine zijn. In beide gevallen, wordt het product, dat het (R)-tamsulosine omvat, vervolgens behandeld met een geschikt chiraal organisch sulfonzuur in een geschikt oplosmiddel, 25 fractioneel gekristalliseerd om een verrijkt diastereomeer te verkrijgen, en wordt het optisch zuiverder product vrijgemaakt uit de gewenste fractie of het zout. De tamsulosine vrije base kan omgezet worden in 30 een farmaceutisch acceptabel zout, zoals bovengenoemd.

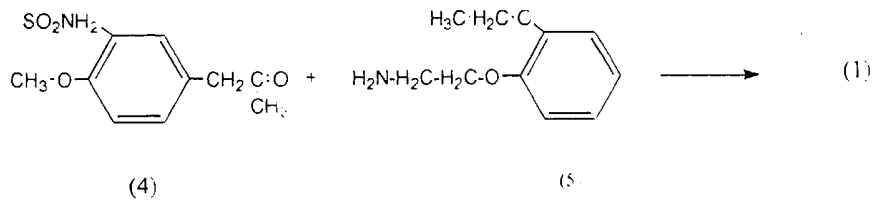
Samengevat kunnen de samenstellingen die (R) en (S)-tamsulosine, of zouten daarvan, waarin één van de (R) of (S) vormen in overmaat is, ten opzichte van de ander,

gebruikt worden als uitgangsmateriaal of substraat voor de diverse processen van de huidige uitvinding, of kunnen gevormd worden als product van de werkwijze van de huidige uitvinding. In zijn algemeenheid, is de verhouding van de overmaat of meerderheidsvorm ter opzichte van de minderheidsvorm binnen het traject van 60:40 tot 95:5, en in het bijzonder 65:35 tot 95:5, per gewichtsdeel. Het tamsulosine kan een zout zijn, zoals een diastereomeer zout, in het bijzonder camphor-10-sulfonzuur zouten, of een eenvoudig farmaceutisch acceptabel zout zoals een waterstofchloridezout. Op alternatieve wijze kan het tamsulosine een vrije base zijn. De samenstelling kan in een vaste vorm zijn, in het bijzonder een precipitaat, dat optioneel geïsoleerd en gedroogd is uit het oplosmiddel of moedervloeistof, of in een oplossingsvorm zoals de opgeloste stof. In één uitvoeringsvorm, is de hoeveelheid (R)-tamsulosine de meerderheid en is (S)-tamsulosine de minderheid. Geprefereerde intervallen van de relatieve hoeveelheden van (R):(S) in deze uitvoeringsvorm zijn 61:39 tot 87:13, meer in het bijzonder 65:35 tot 85:15, en nog meer in het bijzonder 75:25 tot 85:15, per gewichtsdeel.

Het typische tamsulosine uitgangssubstraat, namelijk racemisch tamsulosine vrije base in vaste toestand, wordt niet persé gevormd in de stand der techniek. Drie geprefereerde processen voor het verkrijgen van een vastetoestandsvorm van racemisch tamsulosine vrije base worden hierna in detail beschreven.

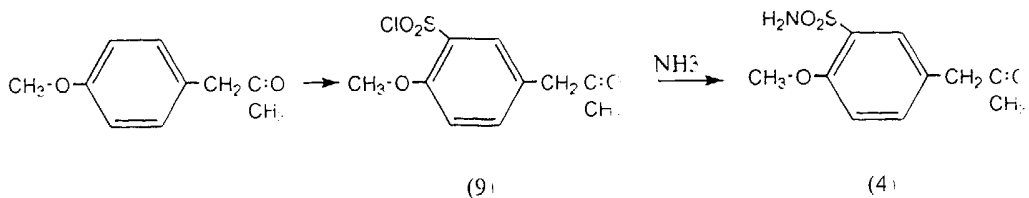
In een eerste werkwijze ("werkwijze A"), kan racemisch tamsulosine vrije base vervaardigd worden, na eerst een racemisch tamsulosine zuuradditiezout te vormen, zoals tamsulosine hydrochloride, door reductiev.

aminering van het keton volgens formule(4) door het amine van formule (5).

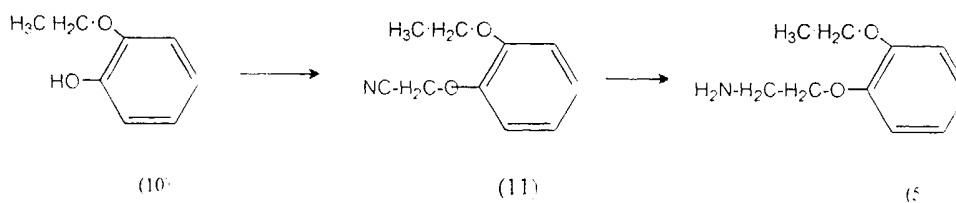


Het (3-aminosulfonyl-4-methoxy)fenylaceton(4) is een nieuwe verbinding en zij kan bereid worden in analogie tot een werkwijze beschreven in US 544958 voor verwante verbindingen. De uitgangsstof is 4-methoxyfenylaceton dat gechloorsulfoneerd wordt door chloorsulfonzuur bij 0-5°C. Na behandeling van het reactiemengsel met water, wordt het resulterend 3-chlorosulfonyl-4-methoxyphenylacetone (9) in vaste toestand gevormd en wordt het geïsoleerd door middel van filtratie. De verbinding (9) wordt vervolgens behandeld in ethylacetaat oplossing met waterige ammonia bij 5°C. De gevormde kristallen van ongezuiverd (4) worden opgewerkt door middel van filtratie. Het ongezuiverde (4) kan gezuiverd worden door middel van kristallisatie, bijvoorbeeld uit ethanol.

20



Het 2-(o-ethoxyfenoxy)ethylamine (5) kan vervaardigd worden volgens een werkwijze beschreven in Bf 668124. In de genoemde werkwijze, reageert 2-ethoxyfenol (10) gedurende 16-24 uren met chloroacetonitrile in gerefluxd aceton in aanwezigheid van kalium carbonaat. Na filtratie en afdamping van het oplosmiddel, wordt het olieachtige residu opgelost in een geschikt oplosmiddel zoals ethanol of ether, behandeld met water en een base, zoals ammonia of natrium hydroxide oplossing, en wordt onzuiver o-ethoxyphenoxyacetonitrile verkregen door het oplosmiddel af te dampen of door kristallisatie uit het oplosmiddel. Het onzuivere (11) kan gerekrystalliseerd worden uit een geschikt oplosmiddel bijvoorbeeld ethanol/watermengsel. De verbinding (11) wordt katalytisch gehydrogeneerd bij verhoogde druk in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld toluen of een toluen/triethylamineoplossing, door gebruik te maken van Raney cobalt of enig andere geschikte katalysator. De ongezuiverde vrije base van 2-(o-ethoxyfenoxy)ethylamine (5) wordt als olie verkregen na filtratie en afdampen van het oplosmiddel.



Gevonden is dat de aldus verkregen vrije base (5) verontreinigd is met zijproducten en gezuiverd moet worden voor de volgende stap. Echter, een gebruikelijke alkalische extractie resulteert verrassenderwijs in een te hoog verlies. Het amine (5) heeft onverwachts een hoge

wateroplosbaarheid voor een amineverbinding. Gevonden is dat een effectieve wijze om het amine te zuiveren het vormen van een sulfonzuurzout van het amine is, in het bijzonder methaan sulfonaat of tosylate. Het zout, in het bijzonder het methaan sulfonaat zout van (5) kan als vaste stof geïsoleerd worden, bijvoorbeeld in kristallijne toestand door middel van gebruikelijke methoden en kan als een voorkeurssubstraat toegepast worden in de volgende reactie stappen. De omzetting van de vrije base van (5) in een zuuradditiezout en isolatie van het zout in de vaste toestand verhoogt de zuiverheid van de verbinding (5), in het bijzonder verwijderd zij zijproducten, die resulteren uit de hydrogenatie, zoals 2-ethoxyfenol. Het 2-(o-ethoxyfenoxy)ethylamine methaan sulfonaat vormt aldus een specifiek aspect van de huidige uitvinding.

Het racemisch tamsulosine wordt verkregen door reductieve aminolyse van het keton (4) met de vrije base van amine (5), bijvoorbeeld volgens de werkwijze van US 4558156. Indien een zout van het amine (5) gebruikt wordt voor de reactie, wordt dit zout eerst omgezet tot een vrije base door behandeling met een geschikte base, bijvoorbeeld natrium methoxyde in methanol. Een imine verbinding wordt eerst bereid, door het in contact brengen van beide verbindingen in methanol. Hydrogenerings katalysatoren zoals platinaoxyde of palladium/koolstof worden toegevoegd aan het reactiemengsel en het mengsel wordt gehydrogeneerd door gasvormig waterstof, bijvoorbeeld bij een verhoogde druk. Na het affilteren van de katalysator, wordt het reactiemengsel, bij voorkeur, aangezuurd met een zuur, bij voorkeur met alcoholisch of waterig HCl, waarbij aldus een zuuradditiezout van racemisch tamsulosine, bij

voorkeur tamsulosine hydrochloride gevormd wordt. Het racemisch tamsulosine zout wordt in vaste toestand geïsoleerd, bij voorkeur in kristallijne vorm, door middel van verdamping van het oplosmiddel of door kristallisatie uit het oplosmiddel.

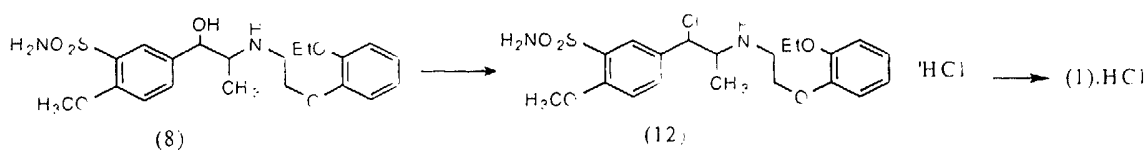
Tamsulosine vrije base in vaste toestand wordt niet persé verkregen via de bovengenoemde werkwijze A. Gevonden is, dat racemisch tamsulosine vrije base in vaste toestand verkregen kan worden indien een zout van tamsulosine, in het bijzonder tamsulosine hydrochloride, behandeld wordt met een geschikte base, zoals een alkali metaal hydroxide, ammonia of organisch amine, in een oplosmiddelsysteem omvattende water of een water/lager alcoholmengsel. De hoeveelheid base is bij voorkeur equimolair. Het geprefereerde oplosmiddelsysteem is een mengsel van water en methanol. De geprefereerde base is natrium hydroxide. Het geprefereerde reactietemperatuurtraject is van kamertemperatuur tot refluxtemperatuur. In dit oplosmiddelsysteem, precipiteerd tamsulosine vrije base, bij kamertemperatuur of bij een verlaagde temperatuur, in vaste toestand uit de oplossing en wordt zij opgewerkt door middel van filtratie. Indien gewenst, kan tamsulosine vrije base gerekrystalliseerd worden uit een geschikt oplosmiddel.

De bovengenoemde werkwijze voor het verkrijgen van tamsulosine vrije base in een vaste toestand vormt een specifiek aspect van de uitvinding en zij verschaft een tamsulosine substraat met hoge zuiverheid voor de scheiding; dat wil zeggen het oplossen in een oplosmiddel en het onderwerpen aan fractionele kristallisatie met een chiraal sulfonzuur.

Volgens een tweede werkwijze ("werkwijze B") kan

racemisch tamsulosine hydrochloride bereid worden in de
 vorm van een hydrochloride zout van hydroxy-tamsulosine
 volgens formule (8) via een werkwijze van EP 34432. De
 uitgangsstof hydroxy-tamsulosine (8) kan bereid worden
 uit de amineverbinding (5) volgens US 4,217,305. De
 werkwijze omvat in een eerste stap, omzetting van het
 hydrochloridezout van hydroxy-tamsulosine (8) in een
 chloro-tamsulosine hydrochloride (12) door middel van
 reactie van (8) met thionylchloride in acetonitril, en
 isolatie van het product uit het reactiemengsel na haar
 spontane kristallisatie uit het reactiemengsel. De
 verbinding (9) wordt vervolgens gedehalogeneerd door
 bijvoorbeeld katalytische hydrogenering door gebruik te
 maken van palladium op koolstof als katalysator bij
 normale temperatuur en druk. Na het concentreren van het
 reactiemengsel, wordt kristallijn tamsulosine
 hydrochloride verkregen en kan het geherkristalliseerd
 worden uit een mengsel van methanol en ethanol.

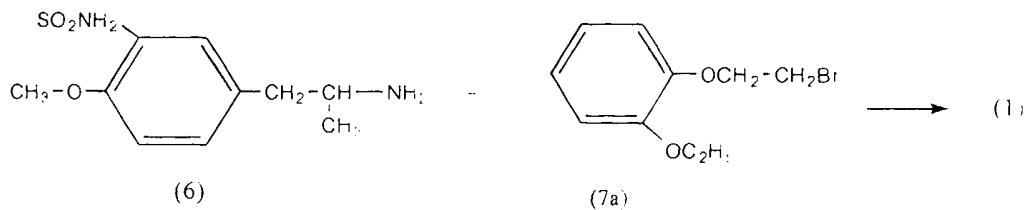
20



Tamsulosine vrije base wordt niet gevormd in de
 genoemde werkwijze en de analoge bereidingswijze uit de
 stand der techniek staat haar isolatie in vaste toestand
 niet toe. Om tamsulosine vrije base in vaste toestand te
 verkrijgen, moet de bovengenoemde procedure voor de
 behandeling van het tamsulosine zout met een base en
 precipitatie van de vrije base toegepast worden.

Volgens een derde werkwijze ("werkwijze C") kan

racemisch tamsulosine vrije base bereid worden door condensatie van een racemisch amine volgens formule (6) met een bromo-verbinding volgens formule (7a) in gerefluxed methanol. De condities voor de bereidingswijze zijn geopenbaard in US 5447958, echter het uitgangsamine (6) dat hierbij gebruikt werd was optisch actief. Tamsulosine vrije base (optisch actief) werd in vaste toestand verkregen na scheiding van het reactiemengsel door kolom chromatografie en omgezet tot het hydrochloride. De kolom chromatografie maakt dit proces echter onpractisch voor productie van racemisch tamsulosine vrije base op industriële schaal.

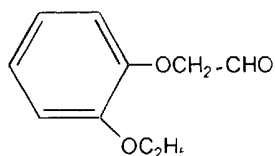


Er is echter gevonden, dat het proces dusdanig gewijzigd kan worden, dat een dipolair aprotisch oplosmiddel, zoals dimethylformamide, gebruikt wordt voor de condensatie van racemisch amine (6) met (7a) en de reactietemperatuur tussen 70 en 100°C ligt. Na verwijdering van het oplosmiddel door distillatie bij een verlaagde druk, wordt heet water toegevoegd aan het vaste residu en wordt tamsulosine vrije base toegestaan om uit te kristalliseren door de temperatuur te verlagen. Het verkregen vaste product kan verder gezuiverd worden door extractie van de bijproducten met heet water. Optioneel, kan de tamsulosine vrije base omgezet worden tot tamsulosine hydrochloride, door methoden die bekend zijn, en weer opgewekt worden uit het hydrochloride met een

werkwijze zoals hierboven gegeven. De uitgangsgangstoffen kunnen bereid worden met methoden die bekend zijn uit de stand der techniek.

Op alternatieve wijze kan de tamsulosine vrije base bereid worden uit het racemisch amine (6) door middel van reductieve aminering van het aldehyde (7b); de bereidingscondities inclusief de synthese van het uitgangsaldehyde worden beschreven in AT 397960.

10



(7b)

Opgemerkt dient te worden, dat deze werkwijze C, tevens een mengsel van tamsulosine enantiomeren kan verschaffen, indien het uitgangsamine (6) als een mengsel van enantiomeren (b.v. door onvolledige optische scheiding) verschaft was, of indien de reactiecondities enige mate van racemisatie veroorzaakten. Een dergelijk tamsulosine product, zoals boven genoemd, is tevens een geschikt substraat voor de scheidingswerkwijze volgens de uitvinding.

Optisch zuiver of in hoofdzaak zuiver (R)-tamsulosine, zuuradditieozouten daarvan en in het bijzonder (R)-tamsulosine hydrochloride zijn bruikbaar in de bereiding van medicamenten voor behandeling van diverse ziekten of condities inclusief onder andere hartinsufficiënties en goedaardige prostatiche hyperplasie. Het kan alleen of in combinatie met andere actieve componenten gebruikt worden. Dergelijke medicamenten kunnen geformuleerd worden voor perorale,

transdermale of parenterale toediening, bijvoorbeeld in een vorm van tabletten of capsules. De formuleringen omvatten therapeutisch effectieve hoeveelheden van de actieve stof samen met een farmaceutisch acceptabele drager of verdunners en kunnen vervaardigd worden door elke gebruikelijke methode.

De huidige uitvinding wordt in meer detail beschreven en uitgelegd aan de hand van de volgende voorbeelden. Echter, dient begrepen te worden, dat de huidige uitvinding niet beperkt is tot deze voorbeelden en diverse wijzigingen en veranderingen kunnen gemaakt worden, zonder af te wijken van de rijkwijdte van de huidige uitvinding.

Voorbeeld 1

15 Synthese van racemisch tamsulosine vrije base

a) Synthese van

2-methoxy-5-(2 oxopropyl)benzeensulfonamide (4)

Chlorosulfonzuur (426 g, 3,656 mol) wordt afgekoeld tot 10-(-15)°C. 4-methoxyfenylaceton (100 g, 0,609 mol) wordt toegevoegd met een dusdanige snelheid dat de temperatuur in het reactiemengsel 5°C niet overstijgt. Na toevoeging van de volledige hoeveelheid methoxyfenylaceton, wordt het reactiemengsel toegestaan op te warmen tot kamertemperatuur. Het mengsel wordt 20 geroerd gedurende twee uren, bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel wordt vervolgens gegoten op een gemengd mengsel van ijs (1500 g) en water (1600 ml). Gevormde kristallen worden gefilterd, gewassen met koud water (200 ml).

30 De kristallen worden opgelost in ethylacetaat (300 ml). Waterig ammonia (600 ml) wordt afgekoeld tot -5°C en de bovengenoemde ethylacetaat oplossing wordt geleidelijk toegevoegd, met een dusdanige snelheid, dat

5°C niet wordt overstegen. Het mengsel wordt vervolgens toegestaan om op te warmen tot kamertemperatuur en gedurende de nacht geroerd. Gevormde kristallen worden gefilterd, gewassen met water (200 ml) en ethanol (100 ml). Kristallen van het ongezuiverde product werden gerekristalliseerd uit ethanol om 65 g van de in de titel aangeduide verbinding op te leveren.

b) Synthese van (2-ethoxyfenoxy) methyl cyanide (11)

10 Kalium carbonaat (550 g, 3,98 mol) werd toegevoegd aan aceton (1800 ml) en de resulterende suspensie werd gedurende 30 minuten geroerd. 2-Ethoxyfenol (460 g, 3,329 mol) werd geleidelijk toegevoegd onder roeren. Het mengsel werd verwarmd om te refluxeren. Chloroacetonitril (275 g, 3,642 mol) werd 15 toegevoegd en het mengsel werd gedurende 24 uren geroerd onder refluxeren. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur. Vaste stoffen werden afgefilterd, gewassen met aceton (750 ml) en gecombineerde filtraten 20 werden afgedampt onder verkrijging van olie. De olie werd opgelost in ethanol (180 ml), de oplossing werd verwarmd om te refluxeren en een mengsel van water (530 ml) en waterige ammonia (45 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd gekoeld tot 5-10°C onder roeren. Onzuiver 25 Kristallijn product werd gefilterd, gewassen met een mengsel van ethanol (250 ml) en water (400 ml). Het ongezuiverde product werd geherkristalliseerd uit ethanol/watermengsel onder verkrijging van puur product (500 g).

30 **c) Synthese van**
2-(2-ethoxyfenoxy)-1-ethaanamine (5) methaanesulfonaat
(2-Ethoxyfenoxy)methyl cyanide

(440 g, 2,257 mol) werd opgelost in toluen (750 ml) en de oplossing werd overgebracht in een autoclaaf. 125 g Raney cobalt werd toegevoegd aan de autoclaaf en het mengsel werd gehydrogeneerd bij 30-40°C en een waterstofdruk van 1,7 tot 1,2 MPa gedurende een uur. De katalysator werd verwijderd door middel van filtratie en het filtraat werd afgedampt om een olie te verkrijgen.

De olie werd opgelost in ethylacetaat (550 ml) en methaansulfonzuur (150 g) werd toegevoegd onder roeren. De temperatuur werd gehouden tussen 20-25°C. Gevormde kristallen werden gefilterd, gewassen met ethylacetaat (250 ml) en gedroogd bij 40°C om 430 g van het in de titel genoemde product op te leveren.

d) Synthese van racemisch tamsulosine

hydrochloride:

2-(2-Ethoxyfenoxy)-1-ethaanamine methanesulfonate (300 g, 1,08 mol) wordt opgelost in methanol (1000 ml) bij 40-50°C. Oplossing van natrium methoxide (30% oplossing, 195 g) wordt toegevoegd onder roeren. Het mengsel wordt gekoeld tot 20-15°C. Gevormd natrium methaansulfonaat wordt afgefilterd en op het filter gewassen met methanol (2 x 100 ml). Gecombineerde filtraten worden overgebracht in een autoclaaf. 2-Methoxy-5-(2-oxopropyl)benzenesulfonamide (263,3 g, 1,08 mol) wordt toegevoegd en de suspensie wordt geroerd gedurende 20 minuten. Katalysator Pt/C (5% Pt, 60 g) wordt toegevoegd en het mengsel wordt gehydrogeneerd bij 50-56°C en een waterstofdruk van 1,7 tot 1,2 MPa gedurende 1,5 uur. De katalysator wordt verwijderd door middel van filtratie en waterstofchloride (37%, 90 g) werd toegevoegd aan het filtraat onder roeren. Gevormde kristallen van tamsulosine hydrochloride werden gefilterd, gewassen met methanol (500 ml) en gedroogd bij

50°C om 360 g van het in de titel genoemde verbinding op te leveren.

e) **Synthese van racemisch tamsulosine vrije base**

5 De kristallen verkregen in stap d) werden gesuspenseerd in methanol (1100 ml), het mengsel werd verwarmd om te refluxeren en natriumhydroxide oplossing (2M, 440 ml) werd geleidelijk toegevoegd gevolgd door water (350 ml). Het mengsel werd afgekoeld tot 10-15°C.
10 Gevormde kristallen werden gefilterd en gewassen op het filter met een methanol (150 ml) en water (150 ml) mengsel. Kristallen werden gedroogd bij 50°C om 340 g van het product op te leveren.

Voorbeeld 2f.

15 **Synthese van racemisch tamsulosine vrij base**

5-(-2-aminopropyl]-2-methoxybenzeensulfonamide (200 g) werd opgelost in dimethylformamide (950 ml) en 1-(2-Bromoethoxy)-2-ethoxybenzeen (100,3 g) werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd verwarmd tot 80-85°C
20 gedurende 4 uren. Dimethylformamide werd vervolgens afgedistilleerd onder vacuum. Water (1000 ml) werd toegevoegd aan het vaste residu en het mengsel werd verwarmd tot 80-90 °C onder roeren gedurende 2 uren. Het mengsel werd gekoeld tot kamertemperatuur. Gevormde
25 kristallen werden afgefilterd en werden gesuspenseerd in water (900 ml). De suspensie werd verwarmd tot 80-90 °C onder roeren gedurende 2 uren. Kristallen werden gefilterd, gewassen met water (200 ml) en gedroogd om tamsulosine vrije base (150 g, 89,8 %) op te leveren.

30 Voorbeeld 2g.

Zuivering van racemisch tamsulosine vrije base

Tamsulosine vrije base (159 g) (zuiverheid

94 %) werd gesuspenderd in een methanol (180 ml) /watermengsel (280 ml). Het mengsel werd verwarmd om te refluxeren tot al het materiaal opgelost was. Waterstofchloride (37 %, 44 g) werd toegevoegd en het mengsel werd geleidelijk afgekoeld tot 0 °C. Gevormde kristallen werden afgefilterd, gewassen met koud methanol (70 ml). Natte kristallen werden gesuspenderd in methanol (450 ml) en het mengsel werd verwarmd om te refluxeren. Waterig natriumhydroxide (2M, 150 ml) werd vervolgens toegevoegd. Het mengsel werd afgekoeld en water (140 ml) werd toegevoegd. Gevormde kristallen werden afgefilterd, gewassen met methanol-water mengsel (1:1, 100 ml) en gedroogd. Opbrengst 117 g van een kristallijn product (70 %, zuiverheid 99,7 %).

15 Voorbeeld 3

Resolutie van tamsulosine vrije base met (-) camphor-10-sulfonzuur

100 mg racemische tamsulosine vrije base en 58 mg van (-)camphor-10-sulfonzuur werd opgelost in 12 ml ethanol onder verhitting. De oplossing werd toegestaan om af te koelen tot kamertemperatuur en gedurende de nacht opgeslagen. De gevormde vaste stof werd afgefilterd, gewassen met 1 ml ethanol en 2 ml ether en gedroogd.

Optische zuiverheid (HPLC) : 61.3 % R-tamsulosine (-) camphor-10-sulfonaat. Na rekristallisatie uit ethanol, nam de optische zuiverheid toe tot 68.7 %.

Voorbeeld 4

Resolutie van tamsulosine vrije base met (+)camphor-10-sulfonzuur.

30 2,0 g racemische tamsulosine vrije base en 1,71 g (+)camphor-10-sulfonzuur werd opgelost in 45 ml methanol onder reflux. De oplossing werd geleidelijk afgekoeld tot 4 °C. De gevormde kristallen werden:

verzameld door middel van filtratie. Optische zuiverheid (HPLC) : 75 % (S)-tamsulosine-(+)camphor-10-sulphonaat.

640 mg van het product werd gerekristaliseerd uit 5 ml methanol. Na gedurende de nacht te hebben

5 gestaan, werden de gevormde kristallen verzameld door middel van filtratie en gedroogd. Optische zuiverheid (HPLC) : 94 % (S)-tamsulosine-(+)camphor-10-sulphonaat.

300 mg van het product werd gerekristaliseerd uit 3 ml methanol. Na gedurende de nacht te hebben
10 gestaan bij 30 °C, werden de gevormde kristallen verzameld door middel van filtratie, gewassen met ethanol en gedroogd. Optische zuiverheid (HPLC) : 96.5 % (S)-tamsulosine-(+)camphor-10-sulphonaat.

Voorbeeld 5

15 Resolutie van racemische tamsulosine base door een werkwijze die de combinatie van (+)- en (-)camphor-10-sulfonzuur toegepast.

a)

1200 g racemische tamsulosine vrije base werd
20 gesuspenseerd in 4700 ml methanol en het mengsel werd verwarmd om te refluxeren. Een oplossing van 682,4 g (+)-camphor-10-sulfonzuur in 4700 ml water werd toegevoegd aan het mengsel. Het resulterend mengsel werd verwarmd om te refluxeren en toegestaan om af te koelen, terwijl er
25 werd geroerd. Bij ongeveer 45 °C, begon een vaste stof te precipiteren. Het mengsel werd afgekoeld tot 20-25 °C en bij deze temperatuur gedurende 5 uren geroerd.

Kristallijne vaste stof werd afgefilterd, gewassen met 200 ml koud (0 °C) methanol en gedroogd.

30 Het vaste produkt werd gesuspenseerd in 3050 ml 50 % waterige methanol, verwarmd om te reflexeren en toegestaan om af te koelen terwijl er werd geroerd. Nadat een vaste stof begon te precipiteren (ongeveer bij 55

°C), werd het mengsel gekoeld tot 20-25 °C en geroerd gedurende 5 uren. Het Kristallijne produkt werd afgefilterd, gewassen met 150 ml koud (0 °C) methanol en gedroogd. Opbrengst : 693.4 g (S)-tamsulosine (+) camphor-10-sulphonaat.

b)

Moeder vloeistoffen van beide kristallisaties werden verzameld en 1020 ml 2N waterige oplossing NaOH werd toegevoegd, terwijl er werd geroerd totdat het mengsel ligt basisch (PH 9-10) werd. De resulterende suspensie van tamsulosine base werd afgekoeld tot 10-15 °C gedurende 2 uren, gefilterd, gewassen met water en gedroogd.

Opbrengst: 697,4 g tamsulosine vrije base omvattende 76 % van het (R)-enantiomeer.

c)

De verkregen tamsulosine vrije base werd gesuspenseerd in 1920 ml methanol en verwarmd om te refluxeren. Een oplossing van 396,6 g (-)camphor-10 sulfonzuur in 1920 ml water werd toegevoegd aan de kokende suspensie. Het reactiemengsel werd verwarmd om te refluxeren en toegestaan om af te koelen, terwijl er werd geroerd. Nadat een vaste stof begon te precipiteren.

(ongeveer 35 °C), werd de suspensie afgekoeld tot 20-25 °C en geroerd gedurende 5 uren. Kristallijne precipitaat werd afgefilterd, gewassen met koud methanol en gedroogd. Opbrengst: 806,8 g tamsulosine (-)camphor-10-sulfonaat omvattende 89,7 % van het (R)enantiomeer.

d)

Rekristallisatie van ruw (R)-tamsulosine (-)camphor-10-sulfonaat.

Algemene procedures:

Ongezuiverd (R)-tamsulosine (-)camphor-10-sulfonaat werd opgelost onder roeren in 3,5 delen (per volume) 50 % waterige methanol onder reflux. De oplossing werd toegestaan om af te koelen, totdat een vaste stof begon af te scheiden, en vervolgens gekoeld tot 20-25 °C. Het mengsel werd geroerd gedurende 5 uren en de vaste stof werd afgescheiden door middel van filtratie. De vaste stof werd gewassen met 1,5 delen (per volume) koud (0 °C) methanol en gedroogd. Het kristallisatie proces werd meerdere malen herhaald met de volgende resultaten:

Kristallisatie	Opbrengst van kristallisatie	Gehalte van R-isomeer
0		89.7%
1	63.6%	95.7%
2	56.9%	98.4%
3	51.7%	99.5%
4	47.4%	99.8%

1: Voorbeeld 6

Omzetting van (R)-tamsulosine (-)camphor-10-sulfonaat naar (R)-tamsulosine vrije base.

518,3 g (R)-tamsulosine (-)camphor-10-sulfonaat (opt. zuiverheid 99,8 %) werd opgelost onder reflux in 3100 ml van 50 % waterige methanol en 445 ml 2N waterige NaOH werd toegevoegd terwijl het nog heet was. De resulterende suspensie werd afgekoeld tot 0-5 °C gedurende 2 uren. De vaste stof werd afgefilterd, gewassen met water en gedroogd. Opbrengst: 315 g (R)-(-).

tamsulosine vrije basis bevattende 99,9 % van het R-isomeer.

Het product werd onder reflux opgelost in 3500 ml 50 % waterige methanol en toegestaan om af te koelen tot 20-25 °C onder roeren. De suspensie werd geroerd gedurende 8 uren. De vaste stof werd afgefilterd, gewassen met 500 ml water en gedroogd. Opbrengst: 309,11 g (R)-(-)-tamsulosine vrije base bevattende meer dan 99,9 % R-isomeer.

Voorbeeld 7

Omzetting van (R)-tamsulosine vrije base in (R)-tamsulosine hydrochloride.

309,11 g (R)-(-)-tamsulosine vrije base werd gesuspenseerd in 1080 ml 50 % waterige methanol, verwarmd om te reflexeren en behandeld met 125 ml geconcentreerd zoutzuur onder roeren. De resulterende oplossing werd afgekoeld, waardoor een vaste stof uitkristaliseerde. De resulterende suspensie werd afgekoeld tot 0-5 °C gedurende 1,5 uren. Het vaste stof produkt werd afgefilterd, gewassen met 500 ml koude (0 °C) methanol en gedroogd. Opbrengst: 320 g (R)-(-)-tamsulosine hydrochloride omvattende meer dan 99,9 % R-isomeer.

De optische zuiverheid van tamsulosine base en zouten, in het bijzonder het waterstofchloridezout, werd bepaald door middel van HPLC op een chirale kolom. Meting van optische rotatie is minder bruikbaar, aangezien de gemeten waarden soms erg laag zijn. Een maximaal gevonden waarde van de specifieke optische rotatie $[\alpha]_D^{20}$ ($c=0,35$ in methanol van (R)-tamsulosine hydrochloride met een grote optische zuiverheid was ongeveer -5,7 °.

Zoals de uitvinding aldus beschreven is, zal het voor de vakman vanzelfsprekend zijn, dat deze op velerlei

manieren gevarieerd kan worden zonder af te wijken van de geest van de uitvinding en dergelijke wijzigingen vallen binnen de omvang van de huidige uitvinding zoals neergelegd in de volgende conclusies.

CONCLUSIES:

1. Een werkwijze die omvat:

(a) het met voorkeur precipiteren van een diastereomeer sulfonaatzout van tamsulosine uit een oplossing die een diastereomeer paar van sulfonaatzouten van tamsulosine omvat, om een diastereomeer verrijkt precipitaat en een diastereomeer verrijkte opgeloste stof te vormen.

2. Een werkwijze volgens conclusie 1, waarbij het diastereomeer paar van sulfonaatzouten van tamsulosine tamsulosine camphor-10-sulfonaten zijn.

3. De werkwijze volgens conclusie 2, waarbij het genoemde paar van zouten (R en S)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat of (R en S)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat zijn.

4. De werkwijze volgens conclusie 1-3, waarbij de genoemde precipitatie zich spontaan voordoet na vorming van de genoemde oplossing van diastereomeer paren.

5. De werkwijze volgens conclusie 1-3, waarbij de genoemde precipitatie geïnduceerd wordt.

6. De werkwijze volgens conclusie 1-3, waarbij de genoemde oplossing meer van één van de diastereomeer zouten bevat dan van het andere.

7. De werkwijze volgens conclusie 1-6, die verder de vorming van de genoemde oplossing omvat, door het oplossen van een vast mengsel van een diastereomeer paar van sulfonaatzouten van tamsulosine in een oplosmiddel.

8. De werkwijze volgens conclusie 7, waarbij het genoemde mengsel meer van één van de diastereomere zouten bevat dan van het andere.

9. De werkwijze volgens conclusie 1-8, die verder omvat het oplossen van een vast mengsel van (R) en (S) tamsulosine vrije base in een oplosmiddel en het reageren van de genoemde vrije base met een chiraal sulfonzuur, om de genoemde oplossing te vormen, die een paar van diastereomere sulfonaatzouten van tamsulosine bevat.

10. De werkwijze volgens conclusie 9, waarbij de genoemde tamsulosine vrije base meer (R)-tamsulosine dan (S)-tamsulosine bevat.

11. De werkwijze volgens conclusie 10, waarbij het genoemde mengsel (R)- en (S)-tamsulosine omvat binnen de massa verhouding van respectievelijk 75:25 tot 95:5.

12. De werkwijze volgens conclusie 1-11 waarbij genoemde oplossing een oplosmiddel omvat geselecteerd uit de groep omvattende een alcohol, water, of een mengsel daarvan.

13. De werkwijze volgens conclusie 12 waarbij het genoemde oplosmiddel methanol en water is.

14. De werkwijze volgens conclusie 1-13 die verder omvat:

(b) het vrijmaken van tamsulosine vrije base uit één van het genoemde diastereomeer verrijkte precipitaat of opgeloste stof om een optisch verrijkt tamsulosine vrije base te vormen.

15. De werkwijze volgens conclusie 14, die verder omvat:

(c) het reageren van de genoemde optisch

verrijkte tamsulosine vrije base met een chiraal sulfonzuur, om een diastereomeer paar van sulfonaatzouten van tamsulosine in een tweede oplossing te vormen en

(d) het met voorkeur precipiteren van één van het genoemde paar uit de genoemde tweede oplossing om een diastereomeer verrijkt tweede precipitaat en een diastereomeer verrijkte tweede opgeloste stof te vormen.

16. De werkwijze volgens conclusie 15, waarbij het genoemde diastereomeer paar van tamsulosine in stap (a) het zelfde zout is als het paar in stap (d).

17. De werkwijze volgens conclusie 15, waarbij het genoemde diastereomeer paar van tamsulosine in stap (a) een verschillend zout is van het genoemde paar in stap (d).

18. De werkwijze volgens conclusie 17, waarbij het verschil in de zouten ligt in de optische rotatie van het overeenkomstige sulfonzuur.

19. De werkwijze volgens conclusie 18 waarbij één diastereomeer paar (R en S)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat is en de ander (R en S)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat is.

20. De werkwijze volgens conclusie 19, waarbij het diastereomeer paar in stap (a) (R en S)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat is en het diastereomeer paar in stap (d) (R en S)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat is.

21. De werkwijze volgens conclusie 20, waarbij (S)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat geprecipiteerd wordt in stap (a) en (R)-tamsulosine-(-)-camphor-10-sulfonaat geprecipiteerd wordt in stap (d).

22. De werkwijze volgens conclusie 15-21, waarbij de genoemde stap van het vrijmaken (b) uitgevoerd

wordt op de genoemde diastereomeer verrijkte opgeloste stof.

23. De werkwijze volgens conclusie 22, waarbij het diastereomeer dat het (S)-tamsulosine bevat met voorkeur geprecipiteerd wordt in stap (a) en het diastereomeer dat het (R)-diastereomeer omvat met voorkeur geprecipiteerd wordt in stap (d).

24. De werkwijze volgens conclusie 15-23, die verder omvat:

10 (e) het vrijmaken van de tamsulosine vrije base uit één van het genoemde diastereomeer verrijkte tweede precipitaat of tweede opgeloste stof, om een optisch verrijkte tamsulosine vrije base te vormen.

25. De werkwijze volgens conclusie 14-24, die verder omvat het reprecipiteren van het genoemde verrijkte precipitaat uit een reprecipitatie oplosmiddel om een verder verrijkt precipitaat en een verrijkte reprecipitatie opgeloste stof te vormen.

26. De werkwijze volgens conclusie 25, waarbij de genoemde stap van het vrijmaken (b) het tamsulosine uit het genoemde oplosmiddel en met het genoemde verrijkte reprecipitatie oplosmiddel vrijmaakt.

27. De werkwijze volgens conclusie 14-26, waarbij de genoemde optisch verrijkte tamsulosine vrije base omgezet wordt in een farmaceutisch acceptabel zout daarvan.

28. De werkwijze volgens conclusie 27, waarbij het genoemde zout verrijkt (R)-tamsulosine hydrochloride is.

30 29. Een werkwijze voor het scheiden van enantiomeren van tamsulosine door middel van fractionele kristallisatie, die het gebruik van een chiraal camphor sulfonzuur in de genoemde kristallisatie omvat.

30. Een verbinding geselecteerd uit de groep
omvattende (R)-tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat, (S)-
tamsulosine-(+)-camphor-10-sulfonaat, (R)-tamsulosine-(-)-
camphor-10-sulfonaat, en (S)-tamsulosine-(-)-camphor-10-
5 sulfonaat.

31. (R)-tamsulosine(-)camphor-10-sulfonaat met
tenminste één van de volgende eigenschappen: IR spectrum
zoals getoond in figuur 1, smelttraject van 208-211°C of
een optische rotatie van ongeveer $-17,2^\circ$ ($c=0,5$ in
10 methanol).

32. Een samenstelling omvattende (R) en (S)
tamsulosine of het zout daarvan, waarbij één van de
genoemde (R) of (S) vorm de hoeveelheid van de ander
overstijgt binnen het traject van 60:40 tot 95:5 per
15 gewichtsdeel.

33. De samenstelling volgens conclusie 32,
waarbij één van de genoemde (R) of (S) vormen de
hoeveelheid van de ander overstijgt binnen het traject
van 65:35 tot 95:5 per gewichtsdeel.

20 34. De samenstelling volgens conclusie 33,
waarbij het genoemde (R) en (S) tamsulosine beiden in de
vorm zijn van het vrije base.

35. De samenstelling volgens conclusie 33,
waarbij het genoemde (R) en (S) tamsulosine beiden in de
25 vorm van een zout zijn.

36. De samenstelling volgens conclusie 33,
waarbij het genoemde zout een camphor-10-sulfonzuurzout
van tamsulosine is.

37. De samenstelling volgens conclusie 32-36
30 waarbij de genoemde samenstelling in de vaste toestand,
bij voorkeur een precipitaat is.

38. De samenstelling volgens conclusie 32-37, waarbij in de genoemde samenstelling de hoeveelheid (R) groter is dan de hoeveelheid van (S).

39. De samenstelling volgens conclusie 38, waarbij de hoeveelheid van (R):(S) in het traject van 61:39 tot 87:13 per gewichtsdeel is.

40. De samenstelling volgens conclusie 39, waarbij de genoemde hoeveelheid van (R):(S) binnen het traject van 65:35 tot 85:15 per gewichtsdeel is.

41. De samenstelling volgens conclusie 40, waarbij de genoemde hoeveelheid van (R):(S) binnen de het traject van 75:25 tot 85:15 per gewichtsdeel is.

15

20

25

30

1021671

1021671

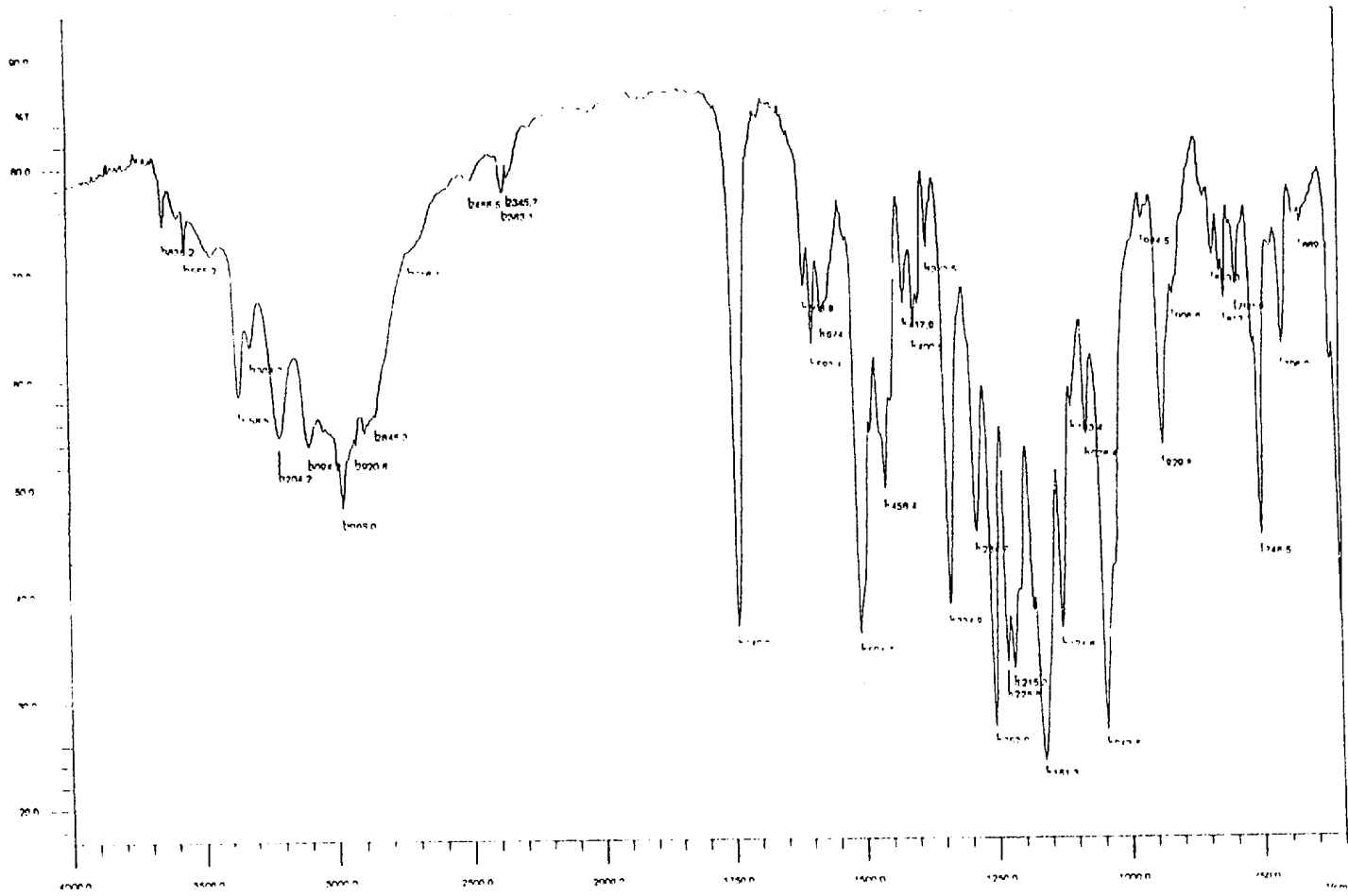


Fig. 1.

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE P/AX28/BM/Syn-21.NL
Nederlands aanvraag nr. 1021671	Indieningsdatum 16 oktober 2002
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) Synthon BV	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 40059 NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de internationale classificatie (IPC) Int. Cl.7: C07C303/44 C07C311/39	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int. Cl.7:	C07C
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. <input type="checkbox"/> GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. <input type="checkbox"/> GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

INTERNATIONAL TYPE SEARCH REPORT

Search request No

NL 1021671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C303/44 C07C311/39

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 C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX, INSPEC, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage:	Relevant to claim No.
X	US 5 447 958 A (NIIGATA KUNIHICO ET AL) 5 September 1995 (1995-09-05)	32-34, 38-41
Y	examples 33(a) and (b) column 7, line 30 -column 8, line 2; claims 1,2	1-41
Y	JACQUES J ET AL: "ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS, PASSAGE" ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS. MALABAR, KRIEGER, US. 1991, pages 256,259-260, XP002027010 compound 34 in Table 2, page 256; page 259, paragraph 5.1.2 -page 260, paragraph 2	1-41

Further documents are listed in the continuation of box (

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 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 filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the 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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international-type search

26 February 2003

Date of mailing of the international-type search report

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 n;
 Fax: (+31-70) 340-301f

Authorized officer:

Seelmann, M

INTERNATIONAL TYPE SEARCH REPORT

Information on patent family members:

Search request No

NL 1021671

US 5447958	A	05-09-1995	JP	1443699 C	08-06-1988
			JP	56110665 A	01-09-1981
			JP	62052742 B	06-11-1987
			US	5391825 A	21-02-1995
			AR	227533 A1	15-11-1982
			AR	230433 A1	30-04-1984
			AT	7223 I	15-05-1984
			AU	541720 B2	17-01-1985
			AU	6689681 A	13-08-1981
			CA	1177849 A1	13-11-1984
			DE	3163257 D1	30-05-1984
			EP	0034432 A2	26-08-1981
			ES	8201966 A1	01-04-1982
			GR	73827 A1	04-05-1984
			IE	50862 B1	06-08-1986
			LU	90000 A9	04-03-1997
			MX	6859 I	08-09-1986
			MX	9203592 A1	31-07-1992
			PT	72460 A ,B	01-03-1981
			SU	1082320 A3	23-03-1984
			SU	1181540 A3	23-09-1985
			SU	1248533 A3	30-07-1986
			US	4373106 A	08-02-1983
			US	4868216 A	19-09-1989
			US	4987152 A	22-01-1991
			US	4558156 A	10-12-1985
			US	4703063 A	27-10-1987
			US	4731478 A	15-03-1988
			US	4761500 A	02-08-1988
