

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-510253

(P2010-510253A)

(43) 公表日 平成22年4月2日(2010.4.2)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 241/08 (2006.01)	C07D 241/08	C S P 4C086
C07C 227/18 (2006.01)	C07C 227/18	4H006
C07C 229/16 (2006.01)	C07C 229/16	4H039
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00	300
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-537442 (P2009-537442)
(86) (22) 出願日	平成19年11月23日 (2007.11.23)
(85) 翻訳文提出日	平成21年7月24日 (2009.7.24)
(86) 國際出願番号	PCT/AT2007/000529
(87) 國際公開番号	W02008/061270
(87) 國際公開日	平成20年5月29日 (2008.5.29)
(31) 優先権主張番号	A1958/2006
(32) 優先日	平成18年11月24日 (2006.11.24)
(33) 優先権主張国	オーストリア (AT)

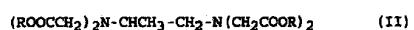
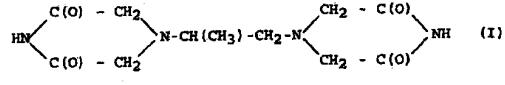
(71) 出願人	509145598 キュアトウス エクスクヴァイレ フア ーマフォアシュニングス ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツィング Cyathus Exquirere Pharmaforschungs GmbH
	オーストリア国 ウィーン ルドルフスプラツ 2/8 Rudolfsplatz 2/8, A-1010 Wien, Austria
(74) 代理人	100061815 弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人	100094798 弁理士 山崎 利臣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4, 4' - (1-メチル-1, 2-エタンジイル) - ビス - (2, 6-ビペラジンジオン) の新規の製造法

(57) 【要約】

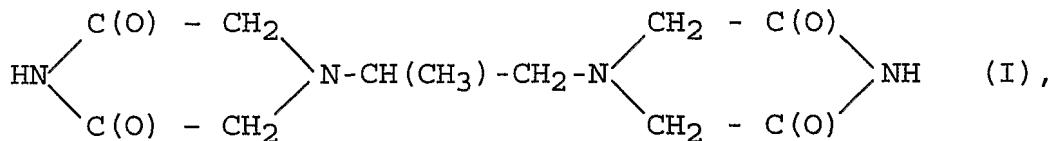
本発明は、式 (I I) の四酢酸アルキルエステルを、アンモニア及びホルムアミドの存在下に環化することによって式 (I) の化合物を製造するための新規の方法、及び前記方法において使用される式 (I I) の化合物に関する。



【請求項 7】

式 (I)

【化 3】



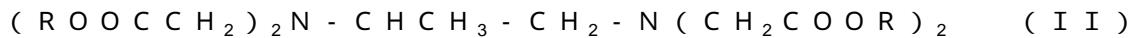
の化合物の製造法において、

10

(a) (S)-1,2-ジアミノプロパンとクロロ酢酸とを反応させる工程、

(b) (a)で得られた反応生成物を、アルキルアルコール中で、強酸、有利に鉛酸で処理する工程、

(c) そのように得られた式 (II)



の化合物を、場合により精製する工程、及び

(d) 式 (II) [式中、Rはそれぞれアルキルを表す]の化合物を、ホルムアミド中のアンモニアを用いて環化する工程

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 8】

20

Rが(C₁-C₃)アルキルを表す、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

式 (II) の化合物を工程 (c) において水非混和性の有機溶剤と水との間に分配することによって、無機塩を除去する、請求項 7 又は 8 記載の方法。

【請求項 10】

式 (II) の化合物を、予め単離又は精製することなく工程 (d) において使用する、請求項 7 又は 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

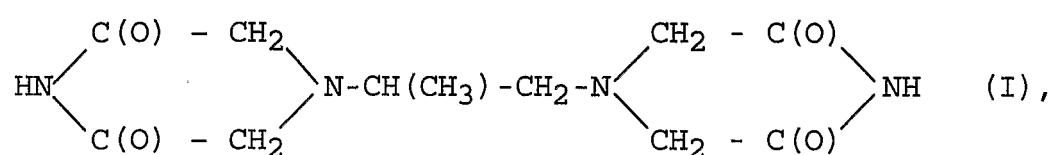
30

本発明は、4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン)の新規の製造法に関する。特に本発明は、改善された品質及び収率での4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン)の新規の製造法に関する。更に本発明は、前記方法において使用される新規の中間化合物に関する。

【0002】

4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン)は、一般式 (I)

【化 1】



を有する。

【0003】

式 (I) の化合物は、(S)-(+) - 4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン) (デクスラゾキサンとも呼称される) として、及び、(R)-(+) - 4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(

40

50

2,6-ピペラジンジオン) (レボラゾキサン(Levorazoxan)とも呼称される)としての2つのエナンチオマーの形で、並びにラセミ体、(S, R)-4,4'--(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス(2,6-ピペラジンジオン) (ラゾキサンとも呼称される)の形で存在することができる。本発明と関連して、"式(I)の化合物"ないし"4,4'--(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン)"とは、S-エナンチオマー、R-エナンチオマーのみならずラセミ体とも解釈される。

【0004】

その立体化学とは無関係に、式(I)の化合物は抗腫瘍作用を有する。従来、式(I)の化合物のS-エナンチオマーであるデクスラゾキサンは特に重要であり、かつ腫瘍及び他の癌形に対して有効であり、他の抗癌剤との組合せにおける協力剤としても有用であることが知られている。特に、デクスラゾキサンは、肉腫、リンパ肉腫及び白血病に関して活性を示し、かつ、養生法においてアドリアマイシンと併用される場合に特に有効である。

【0005】

技術的に、長い間、式(I)の化合物に関して種々の製造法が知られている。例えば、CreightonによるU.S特許明細書第3.941.790号及び第4.275.063号には、ビスジケトピペラジン(式(I)の化合物も該化合物に含まれる)の3つの製造法が記載されている。第一の方法において、(S)-1,2-ジアミノプロパンとクロロ酢酸とを反応させ、(S)-1,2-ジアミノプロパン四酢酸を生成させる。四酢酸を引き続き窒素下に高められた温度でホルムアミドと反応させ、相応する式(I)の化合物に変換する。第二の方法において、上記のように製造した四酢酸を、アンモニアとの反応により相応する四酢酸アミドに変換し、これを引き続きポリリン酸又はフェノール中で加熱することによって環化する。前記方法は、四酢酸が加熱の際に脱炭酸の傾向を示す場合に特に有利である。第三の方法として、テトラニトリルとナトリウムアミドとをホルムアミド中で反応させ、引き続き相応する生成物をメタノール中の塩化水素で処理することに言及されている。Creightonによれば、前記の選択的な方法は低温法であるという利点を有する。前記方法はいずれも立体的選択的な方法であるため、四酢酸、テトラアミド又はテトラニトリルの形で使用される中間化合物は、すでに式(I)の化合物に関して望ましい立体化学配置で存在することが望ましい。

【0006】

上記方法において使用される中間化合物、例えば四酢酸は、種々の経路で製造可能である。既に上記した製造法の他に、例えばJ. R. Geigy AGによる英国特許明細書第978.724号には、ジアミンとホルムアルデヒドとシアノ化水素とを反応させてテトラニトリルを形成させ、これを鹼化する、という四酢酸の製造法が記載されている。BersworthらによるU.S特許明細書第2.461.519号には1,2-ジアミノプロパンとホルムアルデヒドとシアノ化ナトリウムとをアルカリ性pH値で反応させることによる、1,2-ジアミノプロパンテトラカルボン酸の製造法が教示されている。

【0007】

式(I)の化合物を製造する際の主要な問題は、一般に中間化合物の精製であり、この精製は手間がかかり、かつ工業規模での達成は困難である。例えば、多数の方法において、中間化合物、例えば四酢酸は、副生成物としての多量のアルカリ金属塩と一緒に得られるが、これは式(I)の化合物への環化の前に分離しなければならない。

【0008】

上記製造法のこのような問題は、特に、使用される四酢酸が、テトラアミド、テトラニトリル及び式(I)の化合物自体と同様に、極めて極性の親水性の物質であり、かつ、製造法において必要な強塩基と塩を形成することに依るものである。その結果、未反応の前駆体化合物及び生じる副生成物の必要な分離の際に常に困難が生じる。

【0009】

前駆体化合物を公知の製造法で精製する際に生じる、及び前駆体化合物を公知の製造法で精製することにより生じる問題は、P. L. MacDonaldにより国際特許出願第93/08

172号に詳細に記載されている。従って、前記問題を解決するために、式(I)の化合物、具体的にはデラキソザン(Deraxozan)を、デクスラゾキサンへの環化の前に四酢酸中間化合物の精製を行うことなく高収率で得る製造法が提案されている。しかしながら、デクスラゾキサンは、前記方法により多量の塩副生成物と一緒に得られ、これによって、塩不含のデクスラゾキサンの取得において困難が生じる。

【0010】

四酢酸、テトラアミド又はテトラニトリルが中間生成物として使用される式(I)の化合物又はこれと類似の化合物の製造法の他に、刊行物には、式(I)の化合物と類似の第二の化合物であるシス-及びトランス-シクロプロピル-ビス-2,6-(ピペラジンジオン)の製造法も記載されており、前記方法は、前駆体化合物としての相応する四酢酸メチルエステルを介して進行する。D. T. Witiakら著、Journal of Medicinal Chemistry, 第20巻, No.5, 第630-635頁(1977)及びJournal of Medicinal Chemistry, 第21巻, No.12, 第1194-1197頁(1978)には、トランス化合物の製造のために、塩酸塩の形の相応する四酢酸メチルエステルを過剰のアンモニア及びナトリウムメトキシドを用いてメタノール中で環化させることが記載されている。所望のトランス化合物の収率は低く、精製前でたった2.7%である。前記方法を相応するシス化合物の製造に適用することは、著者によれば成功しなかった:シス化合物の製造のために、四酢酸メチルエステルと水素化ナトリウムとホルムアミドとをDME中で環化させる。トランス化合物の収率は36.5%であると記載されている。

10

【0011】

四酢酸メチルエステルは、Witiakらによれば、専ら上記化合物の製造のために提案されている。四酢酸メチルエステル化合物を前駆体化合物として類似の化合物の製造に使用することについて、前記刊行物には示唆がない。むしろ、所望の化合物のシス異性体及びトランス異性体の製造の際の問題によって、この種の化合物を前駆体化合物として使用することは容易には可能ではない。

20

【0012】

本発明の目的は、式(I)の化合物の製造を良好な収率でかつ工業規模で可能にし、かつ技術的に公知である方法の問題を解決する、式(I)の化合物の製造法を提供することである。

30

【0013】

前記目的は、1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸アルキルエステル(以後、"四酢酸アルキルエステル"と呼称する)を、ホルムアミド中のアンモニアを用いて環化する工程を含む本発明による方法により達成され、ここで、"アルキル"は有利に(C₁-C₃)アルキルを表し、かつ"C₃-アルキル"には、n-プロピル、イソプロピル並びにシクロプロピルが含まれる。

【0014】

本発明による方法は、式(I)の化合物の改善された製造法を提供するために用いられる四酢酸のアルキルエステルの意想外の特性、例えば、公知の中間化合物と比較して低下した極性及び親水性を見出したことに基づく。更に、前記エステルの反応性がより高いことに基づき、式(I)の化合物への閉環は、必要な反応工程及び反応措置の数及びそのために必要な反応条件に関して単純な条件下に達成可能である。

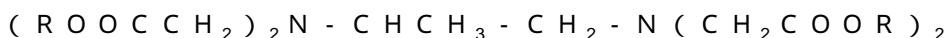
40

【0015】

本発明による方法の更なる利点は、アンモニア及びホルムアミドという2つの慣用の化学物質の使用であり、その際、ホルムアミドは本発明による方法において溶剤としても使用される。環化の進行中に生じるメタノールは、単純な蒸留により反応混合物から除去することができる。本発明による方法及びその有利な実施態様に関する更なる詳細は、以下の実施例から明らかである。

【0016】

本発明は、更に、本発明による方法において使用される式(II)



50

[式中、

Rはアルキルを表す]

の四酢酸アルキルエステルに関する。有利にRは、(C₁-C₃)アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルである。

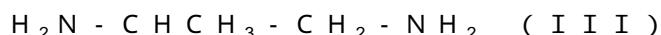
【0017】

式(I)の化合物のための有用な前駆体化合物である式(II)の化合物は、E.H. Hermanら著、Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, 第48巻, No.1, 第39-55頁(1985)に記載されている四酢酸メチルエステルを除き、新規の化合物である。四酢酸アルキルエステルは、以下の実施例にも記載されているように、技術的に公知である方法を用いて製造することができる。

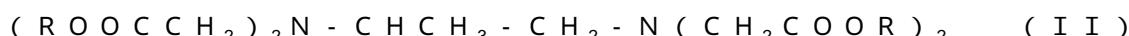
10

【0018】

本発明の四酢酸アルキルエステルの本発明の実施態様に関連した有利な製造法は、式(III)



のジアミンとクロロ酢酸とを反応させ、これを引き続きアルキルアルコールで処理し、式(IV)：



[式中、

Rは、アルキル、有利に(C₁-C₃)アルキル、例えばメチル、エチル又はプロピルを表す]

20

の四酢酸アルキルエステルを形成させることからなる。

【0019】

このように得られた四酢酸アルキルエステルは、アンモニア及びホルムアミドの存在下での更なる環化の工程に供され、式(I)の化合物が得られる。

【0020】

式(IV)の四酢酸アルキルエステルは、式(I)の化合物への環化の前に、所望の場合には、形成されたアルカリ金属塩の分離のために、式(IV)の四酢酸アルキルエステルを、例えば水非混和性の溶剤と水との間に分配することによって、精製に供することができる。水非混和性の溶剤として、特に、酢酸エチル及び酢酸イソプロピルが使用される。

30

【0021】

しかしながら、式(IV)の四酢酸アルキルエステルを、事前の精製なしに式(I)の化合物へと環化することもできる。前記の変法は、式(I)の化合物の製造法の特に有利な実施態様である。

【0022】

本発明による方法の特別な実施態様においても、公知の方法と比較して、式(I)の化合物のより高い収率及び式(I)の化合物の十分な精製が達成される。更に、前駆体化合物として使用される四酢酸アルキルエステルの更なる精製及び単離は不要である。

【0023】

本発明による方法において、その有利な実施態様と同様に、方法の間の加水分解による式(I)の化合物の考え得る分解が最小化される。イオン性材料(例えばアルカリ金属塩)の分離は、完全にかつ容易に、式(IV)の四酢酸アルキルエステルを、水非混和性の溶剤、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルと水との間に分配することによって実施することができる。

【0024】

本発明による方法並びにその有利な実施態様は、立体選択的な方法であり、前駆体化合物は式(I)の化合物のために望ましい配置で存在していかなければならない。

【0025】

本発明の他の観点は、以下の実施例から明らかであるが、該実施例は本発明の例示を目的として挙げられたものであり、本発明を限定を目的としたものではない。当業者には、

40

50

以下の実施例に記載された方法の詳細を、本発明の範囲内で変更することができることは自明である。例えば、S-エナンチオマーであるデクスラゾキサンについて記載された実施例5の製造法に従って、R-エナンチオマーであるレボラゾキサン並びにラセミ体も製造することができる。他に記載がない限り、又は、文脈から明らかである限り、パーセント表記は質量に関する。

【実施例】

【0026】

実施例1

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸の製造
10
装入した脱塩水780.0g中に、室温で、(S)-(+)1,2-ジアミノプロパン二塩酸塩150.0g(1.02モル)を導入し、塩酸578.4g(6.12モル)を添加し、この溶液に冷却下に(15度)苛性ソーダ液32質量%1785.0g(14.28モル)を45分間で供給する。添加後、反応混合物を40に加熱し、その際、40から反応は発熱反応となり、温度を冷却下に40~45に保持する。発熱がおさまった後に、40~45で90H搅拌する。アルカリ性の無色澄明な液体を、真空下に70の浴温度で約2.5倍に濃縮する。油状の結晶泥をメタノール1.2Lと混合し、20に冷却し、塩を濾別し、フィルター中の残滓をメタノール300m1で2回洗浄する。精製したメタノール溶液を真空中で70の浴温度で完全に蒸発させる。

【0027】

高粘性の蒸留残滓を水浴で70で脱塩水300m1と混合し、0に冷却する。冷却下に、95%硫酸343.8gでpHを1.5に調整し、後反応時間後に、濃厚な結晶泥を脱塩水900m1と混合する。

【0028】

結晶泥をアセトン2Lと共に0で一晩搅拌する。結晶を濾別し、1:2の比の水/アセトンからの混合物250m1で2回洗浄し、かつ純アセトン500m1で2回洗浄する。

【0029】

精製した有機溶液を真空下に70の浴温度で完全に蒸発させ、残留した粘性の残滓を合計で600m1の酢酸と混合し、室温でアセトン5Lを添加することによって、生成物を析出させる。懸濁液を5に冷却し、生成物を濾別し、1:10の比の酢酸/アセトン550m1で洗浄し、かつアセトン500m1で2回洗浄し、かつ20で真空下に乾燥させる。

【0030】

収量：272.1g

実施例2

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸メチルエステルの製造

エステル化を、単離した(S)-(+)1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸を用いて以下のように実施する：

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸37.5gを、メタノール756m1及び95%硫酸22.5gと一緒に20時間還流下に加熱する。冷却した溶液を全部で41.5gの炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、真空下に乾燥するまで蒸留する。残存する残滓を、脱塩水300m1とt-ブチルメチルエーテル300m1との間に分配し、水相をt-ブチルメチルエーテル150m1で2回抽出する。精製した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾別し、かつ、溶剤を真空下に乾燥するまで蒸発させる(粗収量：20.7g)。

【0031】

粗生成物を、1:2の比のt-ブチルメチルエーテル/石油エーテル60/95からの混合物300m1中に溶解させ、0.06~0.2mmのシリカゲル45gを用いて30分間搅拌し、濾別する。残滓を前記溶剤混合物50m1で2回洗浄し、濾液を真空下に乾

10

20

30

40

50

燥するまで蒸発させる。

【0032】

収量：無色の油状物（メチルエステル）6.9 g

【化2】

分析データ：

元素分析：

C	H	N	O
$C_{15}H_{26}N_2O_8$ 算出：	49,72	7,23	7,73 35,32
測定：	49,84	7,39	7,47

10

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (c=4; メタノール) : +3,1°

1H -NMR: 0,97 (d, 3H; -CH-CH₃) ; 2,49 (, 1H; N-CH-CH₂-) ; 2,83 (dd, 2H; N-CH-CH₂-) ; 3,5 (s, 4H; N-CH₂-CO) ; 3,55 (s, 4H; N-CH₂-CO) ; 3,61 (s, 12H; COO-CH₃)

^{13}C -NMR: 15,0 (q; -CH-CH₃) ; 51,22 (q; O-CH₃) ; 51,38 (q; O-CH₃) ; 52,07 (t; N-CH₂-) ; 54,99 (t; N-CH₂-) ; 55,96 (d; N-CH-) ; 58,08 (t; CH-CH₂-N) ; 171,69 (s; -CO-) ; 172,31 (s; -CO-)

20

【0033】

実施例3a

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸エチルエステルの製造

エステル化を、単離した(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸を用いて以下のように実施する：

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸25.0 gを、エタノール725ml及び95%硫酸15.0 gと一緒に還流下に120時間加熱する。冷却した溶液を全部で27.5 gの炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、真空下に乾燥するまで蒸発させる。残存する残滓を脱塩水200mlとt-ブチルメチルエーテル200mlとの間に分配し、水相をt-ブチルメチルエーテル100mlで2回抽出する。精製した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾別し、かつ、溶剤を真空下に乾燥するまで蒸発させる（粗収量：19.7 g）。

30

【0034】

粗生成物を、石油エーテル60/95 300ml中に溶解させ、0.06~0.2 mmのシリカゲル40gを用いて30分間攪拌し、濾別し、残滓を溶剤50mlで2回洗浄し、濾液を真空下に乾燥するまで蒸発させる。

40

【0035】

収量：無色の油状物（エチルエステル）7.1 g

【化3】

分析データ：

元素分析：	C	H	N	O
$C_{19}H_{34}N_2O_8$	算出： 54,53	8,19	6,69	30,58
	測定： 54,51	8,36	6,56	

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (c=4; メタノール) : +1,1°

10

1H -NMR: 1,08 (d, 3H; -CH-CH₃) ; 1,15-1,35 (dd, 12H; -CH₂-CH₃) ;
 2,5 (m, 1H, N-CH-CH₂-) ; 2,85-3,15 (m, 2H; N-CH-CH₂-) ;
 3,5 (s, 4H; N-CH₂-CO) ; 3,6 (s, 4H; N-CH₂-CO) ; 4,0-4,3
 (m, 8H; COO-CH₂-CH₃)

^{13}C -NMR: 13,96 (q; -CH₂-CH₃) ; 14,0 (q; -CH₂-CH₃) ; 15,12 (q;
 -CH-CH₃) ; 52,27 (t; N-CH₂-CO) ; 55,28 (t; N-CH₂-CO) ;
 56,0 (d; N-CH-CH₂-) ; 58,2 (t; CH-CH₂-N) ; 60,08; 60,15
 2x(t; COO-CH₂-) ; 171,22 (s; CO) ; 171,87 (s; CO)

20

20

【0036】

(有利な)実施例3b

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸エチルエステルの製造

水321ml中の(S)-(+)-(S)-ジアミノプロパン二塩酸塩50g及び塩酸192.8gを、水343ml中の苛性ソーダ液190.4gで処理し、132時間で45で処理する。水を蒸発させ、生じる濃厚なスラリーを、エタノール100mlと混合し、再度完全に蒸発させる。残滓をエタノール900ml中に取り込み、濃硫酸90mlで処理し、46時間で還流加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、酸を重炭酸ナトリウム240gの添加により中和する。沈殿物を濾別し、エタノール150mlで後洗浄し、濾液を蒸発させ、油状の残滓をトルエン250ml中に懸濁させる。2N塩酸で十分に抽出した後、水相を固体の炭酸ナトリウム(約75g)で中和し、トルエン約375mlで抽出する。溶剤の完全な蒸発により、エチルエステル134gが淡黄色の油状物として得られた。

30

【0037】

【化4】

分析データ：

元素分析：	C	H	N	O
$C_{19}H_{34}N_2O_8$	算出： 54,53	8,19	6,69	30,58
	測定： 54,18	8,36	6,59	

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ($c=10$; メタノール): +8,6°

10

1H -NMR: 1,02 (d, 3H; -CH-CH₃); 1,21-1,27 (dd, 12H; -CH₂-CH₃); 2,5 (m, 1H, N-CH-CH₂-); 2,85-3,07 (m, 2H; N-CH-CH₂-); 3,5 (s, 4H; N-CH₂-CO); 3,6 (s, 4H; N-CH₂-CO); 4,05-4,15 (m, 8H; COO-CH₂-CH₃)

^{13}C -NMR: 14,27 (q; -CH₂-CH₃); 14,30 (q; -CH₂-CH₃); 15,41 (q; -CH-CH₃); 52,77 (t; N-CH₂-CO); 55,60 (t; N-CH₂-CO); 56,31 (d; N-CH-CH₂-); 58,51 (t; CH-CH₂-N); 60,44; 60,52 2x(t; COO-CH₂-); 171,56 (s; CO); 172,22 (s; CO)

20

【0038】

実施例4a

(S)-(+) - 1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N' - 四酢酸イソプロピルエステルの製造

エステル化を、単離した(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N' - 四酢酸を用いて以下のように実施する：

(S)-(+)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N' - 四酢酸 25.0 g を、イソプロパノール 950 ml 及び 95% 硫酸 15.0 g と一緒に還流下に 162 h 加熱する。冷却した溶液を全部で 27.5 g の炭酸水素ナトリウムで中和し、真空下に乾燥するまで蒸発させる。残留する残滓を脱塩水 200 ml と t-ブチルメチルエーテル 200 ml との間に分配し、水相を t-ブチルメチルエーテル 100 ml で 1 回抽出する。精製した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾別し、かつ、溶剤を真空下に乾燥するまで蒸発させる(粗収量: 21.2 g)。

30

【0039】

粗生成物を石油エーテル 40/65 300 ml 中に溶解させ、0.06~0.2 mm のシリカゲル 40 g を用いて 30 分間攪拌し、濾別し、残滓を溶剤 50 ml で 2 回洗浄し、濾液を真空下に乾燥するまで蒸発させる。

40

【0040】

収量：淡黄色の油状物(イソプロピルエステル) 10.8 g

【化5】

分析データ：

元素分析：	C	H	N	O
$C_{23}H_{42}N_2O_8$	算出： 58,21	8,92	5,90	26,97
	測定： 58,12	9,08	5,70	

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ (c=4; メタノール): -2,6°

10

1H -NMR: 1,05 (d, 3H; -CH-CH₃) ; 1,15-1,35 (dd, 24H; iPr-CH-(CH₃)₂) ; 2,5 (m, 1H, N-CH-CH₂-) ; 2,85-3,15 (m, 2H; N-CH-CH₂-) ; 3,5 (2s, 2x 4H; N-CH₂-CO) ; 5,0 (2q, 4H; iPr-CH-(CH₃)₂) .

^{13}C -NMR: 15,44 (q; -CH₂-CH₃) ; 21,79 (q; -CH-(CH₃)₂) ; 21,85 (q; -CH-(CH₃)₂) ; 52,72 (t; N-CH₂-CO) ; 55,88 (t; N-CH₂-CO) ; 56,25 (d; N-CH-CH₂-) ; 58,53 (t; CH-CH₂-N) ; 67,77; 67,79 2x(t; COO-CH-) ; 170,99 (s; CO) ; 171,67 (s; CO) .

20

【0041】

(有利な)実施例4b

(S)-(+) - 1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N' - 四酢酸イソプロピルエステルの製造

水321m1中の(S)-(+) -ジアミノプロパン二塩酸塩50g及び塩酸192.8gを、水343m1中の苛性ソーダ液190.4gで処理し、45で114時間処理する。水を蒸発させ、生じる濃厚な残滓を、2-プロパノール1500m1中の濃硫酸90m1からの混合物と共に41時間還流加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、酸を重炭酸ナトリウム240gの添加により中和する。沈殿物を濾別し、2-プロパノール150m1で後洗浄し、濾液を蒸発させ、油状の残滓をトルエン250m1中に懸濁させる。2N塩酸で十分に抽出した後、水相を固体の炭酸ナトリウム(約75g)で中和し、トルエン約375m1で抽出する。溶剤の完全な蒸発により、イソプロピルエステル41gが淡黄色の油状物として得られる。分析試料を、抽出による後処理と、引き続くシリカゲルを介したカラムクロマトグラフィーによる精製とを繰り返すことによって取得した。

30

【0042】

40

【化6】

分析データ：

元素分析：	C	H	N	O
$C_{23}H_{42}N_2O_8$	算出： 58,21	8,92	5,90	26,97
	測定： 58,09	9,06	5,88	

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ($c=10$; メタノール): 0,5°

10

1H -NMR: 1,05 (d, 3H; -CH-CH₃); 1,20-1,22 (dd, 24H; iPr-CH-
(CH₃)₂); 2,49 (m, 1H, N-CH-CH₂-); 2,90, 3,04 (m, 2H;
N-CH-CH₂-); 3,50, 3,53 (2s, 2x 4H; N-CH₂-CO); 4,99
(2q, 4H; iPr-CH-(CH₃)₂).

^{13}C -NMR: 15,53 (q; -CH-CH₃); 21,92 (q; -CH-(CH₃)₂); 21,98 (q;
-CH-(CH₃)₂); 52,85 (t; N-CH₂-CO); 56,00 (t; N-CH₂-
CO); 56,36 (d; N-CH-CH₂-); 58,63 (t; CH-CH₂-N);
67,92; 67,94 2x(t; COO-CH-); 171,10 (s; CO); 171,79
(s; CO).

20

【0043】

実施例5

(S)-(+)-4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン)(デクスラゾキサン)(I)の製造

5.1. (S)-1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸テトラメチルエステル(II)の製造

水65L中の(S)-(+)ジアミノプロパンニ塩酸塩10kg及び塩酸38.5kgを、水69L中の苛性ソーダ液38kgで処理し、45で70~100時間処理する。水を蒸発させ、生じた濃厚なスラリーをメタノール80Lを用いて分散させ、濾過し、かつケーキをメタノールで洗浄する。濾液を完全に蒸発させ、残滓をメタノール180L中に取り込み、濃硫酸18Lで処理し、6時間還流加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、酸を重炭酸ナトリウム20~25kgの添加により中和する。沈殿物を濾別し、濾液を蒸発させ、油状の残滓を酢酸エチル50L中に溶解させる。2N塩酸で十分に抽出した後、水相を固体の炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチル約100Lで抽出する。溶剤の完全な蒸発により、所望のメチルエステル約13.5~17.3kgが得られ、これを次の工程で更に精製することなく使用することができる。

30

【0044】

5.2. (S)-(+)-4,4'-(1-メチル-1,2-エタンジイル)-ビス-(2,6-ピペラジンジオン)(デクスラゾキサン)(I)への環化
ホルムアミド34L中の上記実施例からの(S)-(+)1,2-ジアミノプロパン-N,N,N',N'-四酢酸メチルエステル10kgの溶液に、ガス状のアンモニア4.7kgを添加し、反応混合物を40~50で5バール以下の圧力下に約12時間保持する。引き続き、反応混合物をゆっくりと150に加熱し、得られたメタノールを加熱の間に留去し、反応混合物を140~150で10~12時間保持する。溶剤を最終的に留去し、油状の残滓をメタノールから結晶化させて約2.9~3.7kgのデクスラゾキサンを生じさせ、これを1,4-ジオキサンからの再結晶により更に精製することができる。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/AT2007/000529
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D241/08 C07C229/16		
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) C07D - 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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 941 790 A (CREIGHTON ANDREW MALCOLM) 2 March 1976 (1976-03-02) cited in the application column 2, lines 5-46; example 2	1-10
Y	US 3 196 153 A (JOACHIM DAZZI) 20 July 1965 (1965-07-20) column 3, line 41 - column 4, line 3	1-10
Y	EP 0 330 381 A (ERBAMONT INC [US]) 30 August 1989 (1989-08-30) examples 1-3	1-10
Y	GB 961 065 A (GEIGY AG J R) 17 June 1964 (1964-06-17) the whole document	1-10 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 20 Februar 2008	Date of mailing of the international search report 18/04/2008	
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 Sahagún Krause, H	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/AT2007/000529

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 428 353 A (BERSWORTH FREDERICK C) 7 October 1947 (1947-10-07) Anspruch 1 und Beispiel III	3,4
Y	WITIAK D T ET AL: "Study of trans-cyclopropylbis (diketopiperazine) and chelating agents related to ICRF 159. Cytotoxicity, mutagenicity, and effects on scheduled and unscheduled DNA synthesis." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY MAY 1977, vol. 20, no. 5, May 1977 (1977-05), pages 630-635, XP002469821 ISSN: 0022-2623 Herstellung von (3), Seite 634	1-10
A	HERMAN E H ET AL: "COMPARISON OF THE PROTECTIVE EFFECT OF ICRF-187 AND STRUCTURALLY RELATED ANALOGUES AGAINST ACUTE DAUNORUBICIN TOXICITY IN SYRIAN GOLDEN HAMSTERS" RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, PJD PUBLICATIONS LTD., WESTBURY, NY, US, vol. 48, no. 1, 1 April 1985 (1985-04-01), pages 39-55, XP000647002 ISSN: 0034-5164 Verbindung 14, Seite 41	3,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT2007/000529

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-4, 6-10

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT2007/000529

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-4, 6-10

Method for producing compounds of formula (I), and starting compounds in the form of tetraesters of formula (II).

2. Claim 5

Method for producing compounds of formula (II).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/AT2007/000529

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 3941790	A	02-03-1976	NONE			
US 3196153	A	20-07-1965	CH CH CH DE DK GB GB NL NL NL	383982 A 382168 A 76661 D 1180372 B 104517 C 978724 A 966802 A 139525 B 273690 A 273691 A 273692 A		15-11-1964 30-09-1964 29-10-1964 31-05-1966 23-12-1964 19-08-1964 15-08-1973
EP 0330381	A	30-08-1989	AT AU CA DE DE DK ES FI HU JP JP NO US ZA	123027 T 2656688 A 1303614 C 68922760 D1 68922760 T2 72189 A 2072295 T3 890760 A 51260 A2 1228971 A 2629038 B2 885415 A 4963679 A 8809452 A		15-06-1995 17-08-1989 16-06-1992 29-06-1995 23-11-1995 18-08-1989 16-07-1995 18-08-1989 28-04-1990 12-09-1989 09-07-1997 18-08-1989 16-10-1990 30-05-1990
GB 961065	A	17-06-1964	BE CH DE DK NL	624685 A 383983 A 1172683 B 104791 C 139170 B		15-11-1964 25-06-1964 04-07-1966 15-06-1973
US 2428353	A	07-10-1947	NONE			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Internationales Aktenzeichen PCT/AT2007/000529																		
A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D241/08 C07C229/16																				
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC																				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D C07C																				
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen																				
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data																				
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</th> <th>Betr. Anspruch Nr.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 3 941 790 A (CREIGHTON ANDREW MALCOLM) 2. März 1976 (1976-03-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeilen 5-46; Beispiel 2</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 3 196 153 A (JOACHIM DAZZI) 20. Juli 1965 (1965-07-20) Spalte 3, Zeile 41 – Spalte 4, Zeile 3</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>EP 0 330 381 A (ERBAMONT INC [US]) 30. August 1989 (1989-08-30) Beispiele 1-3</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>GB 961 065 A (GEIGY AG J R) 17. Juni 1964 (1964-06-17) das ganze Dokument</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">-/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	Y	US 3 941 790 A (CREIGHTON ANDREW MALCOLM) 2. März 1976 (1976-03-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeilen 5-46; Beispiel 2	1-10	Y	US 3 196 153 A (JOACHIM DAZZI) 20. Juli 1965 (1965-07-20) Spalte 3, Zeile 41 – Spalte 4, Zeile 3	1-10	Y	EP 0 330 381 A (ERBAMONT INC [US]) 30. August 1989 (1989-08-30) Beispiele 1-3	1-10	Y	GB 961 065 A (GEIGY AG J R) 17. Juni 1964 (1964-06-17) das ganze Dokument	1-10		-/-	
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.																		
Y	US 3 941 790 A (CREIGHTON ANDREW MALCOLM) 2. März 1976 (1976-03-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeilen 5-46; Beispiel 2	1-10																		
Y	US 3 196 153 A (JOACHIM DAZZI) 20. Juli 1965 (1965-07-20) Spalte 3, Zeile 41 – Spalte 4, Zeile 3	1-10																		
Y	EP 0 330 381 A (ERBAMONT INC [US]) 30. August 1989 (1989-08-30) Beispiele 1-3	1-10																		
Y	GB 961 065 A (GEIGY AG J R) 17. Juni 1964 (1964-06-17) das ganze Dokument	1-10																		
	-/-																			
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 Veröffentlichungstermin 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 erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender 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 nahelegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist																				
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts																		
20. Februar 2008		18/04/2008																		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Sahagún Krause, H																		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT2007/000529

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile X US 2 428 353 A (BERSWORTH FREDERICK C) 7. Oktober 1947 (1947-10-07) Anspruch 1 und Beispiel III Y WITIAK D T ET AL: "Study of trans-cyclopropylbis (diketopiperazine) and chelating agents related to ICRF 159. Cytotoxicity, mutagenicity, and effects on scheduled and unscheduled DNA synthesis." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY MAY 1977, Bd. 20, Nr. 5, Mai 1977 (1977-05), Seiten 630-635, XP002469821 ISSN: 0022-2623 Herstellung von (3), Seite 634 A HERMAN E H ET AL: "COMPARISON OF THE PROTECTIVE EFFECT OF ICRF-187 AND STRUCTURALLY RELATED ANALOGUES AGAINST ACUTE DAUNORUBICIN TOXICITY IN SYRIAN GOLDEN HAMSTERS" RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, PJD PUBLICATIONS LTD., WESTBURY, NY, US, Bd. 48, Nr. 1, 1. April 1985 (1985-04-01), Seiten 39-55, XP000647002 ISSN: 0034-5164 Verbindung 14, Seite 41	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2 428 353 A (BERSWORTH FREDERICK C) 7. Oktober 1947 (1947-10-07) Anspruch 1 und Beispiel III	3,4
Y	WITIAK D T ET AL: "Study of trans-cyclopropylbis (diketopiperazine) and chelating agents related to ICRF 159. Cytotoxicity, mutagenicity, and effects on scheduled and unscheduled DNA synthesis." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY MAY 1977, Bd. 20, Nr. 5, Mai 1977 (1977-05), Seiten 630-635, XP002469821 ISSN: 0022-2623 Herstellung von (3), Seite 634	1-10
A	HERMAN E H ET AL: "COMPARISON OF THE PROTECTIVE EFFECT OF ICRF-187 AND STRUCTURALLY RELATED ANALOGUES AGAINST ACUTE DAUNORUBICIN TOXICITY IN SYRIAN GOLDEN HAMSTERS" RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY, PJD PUBLICATIONS LTD., WESTBURY, NY, US, Bd. 48, Nr. 1, 1. April 1985 (1985-04-01), Seiten 39-55, XP000647002 ISSN: 0034-5164 Verbindung 14, Seite 41	3,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/AT2007/000529

Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abfasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:
1-4, 6-10

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchengebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchengebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/AT2007 /000529

WEITERE ANGABEN	PCT/AS/A/ 210
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:</p> <p>1. Ansprüche: 1-4, 6-10 Verfahren zur Herstellung von Formel (I), und Ausgangsverbindungen Tetraesters (II)</p> <p>2. Anspruch: 5 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II)</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/AT2007/000529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3941790	A	02-03-1976		KEINE		
US 3196153	A	20-07-1965		CH 383982 A	15-11-1964	
				CH 382168 A	30-09-1964	
				CH 76661 D		
				DE 1180372 B	29-10-1964	
				DK 104517 C	31-05-1966	
				GB 978724 A	23-12-1964	
				GB 966802 A	19-08-1964	
				NL 139525 B	15-08-1973	
				NL 273690 A		
				NL 273691 A		
				NL 273692 A		
EP 0330381	A	30-08-1989		AT 123027 T	15-06-1995	
				AU 2656688 A	17-08-1989	
				CA 1303614 C	16-06-1992	
				DE 68922760 D1	29-06-1995	
				DE 68922760 T2	23-11-1995	
				DK 72189 A	18-08-1989	
				ES 2072295 T3	16-07-1995	
				FI 890760 A	18-08-1989	
				HU 51260 A2	28-04-1990	
				JP 1228971 A	12-09-1989	
				JP 2629038 B2	09-07-1997	
				NO 885415 A	18-08-1989	
				US 4963679 A	16-10-1990	
				ZA 8809452 A	30-05-1990	
GB 961065	A	17-06-1964		BE 624685 A		
				CH 383983 A	15-11-1964	
				DE 1172683 B	25-06-1964	
				DK 104791 C	04-07-1966	
				NL 139170 B	15-06-1973	
US 2428353	A	07-10-1947		KEINE		

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100099483
弁理士 久野 琢也
(74)代理人 100110593
弁理士 杉本 博司
(74)代理人 100112793
弁理士 高橋 佳大
(74)代理人 100128679
弁理士 星 公弘
(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
(74)代理人 100114890
弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト
(72)発明者 アンドレアス コッホ
オーストリア国 リンツ アウフ デア グーグル 4 4
(72)発明者 エルヴィン ノイフェルナー
オーストリア国 リンツ ハンリーダーシュトラーセ 2 2
F ターム(参考) 4C086 AA04 BC49 GA07 ZB26 ZB27
4H006 AA01 AA02 AB84 AC48 AC52 AD16 BA66 BB11 BB15 BB17
BB31 BD70 BE03 BT12 BU32 NB27
4H039 CA66 CD10 CD40