(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2006-516578
(P2006-516578A)
(43)公表日　平成18年7月6日(2006.7.6)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	140	4C050

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 14 頁）

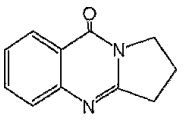
(21)出願番号　特願2006-501573 (P2006-501573)
(86)(22)出願日　平成16年1月22日 (2004.1.22)
(85)翻訳文提出日　平成17年10月3日 (2005.10.3)
(86)国際出願番号　PCT/EP2004/000485
(87)国際公開番号　WO2004/069836
(87)国際公開日　平成16年8月19日 (2004.8.19)
(31)優先権主張番号　10304141.9
(32)優先日　平成15年2月3日 (2003.2.3)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

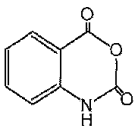
(71)出願人　502233805
ハーエフ・アールツナイミテルフォルシュング・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国デー－５９３６８ヴェルネ．ザンクト・ヨハネス５
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　モールマン，　ヨアヒム
ドイツ連邦共和国　５９３６８　ヴェルネ、シュールシュトラーセ　５
(72)発明者　ホフマン，　ハンス－ライナー
ドイツ連邦共和国　５６５６６　ノイヴィート、ブルクホフシュトラーセ　１２３

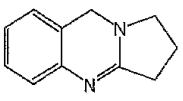
最終頁に続く

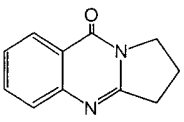
(54)【発明の名称】キナゾリンアルカロイドの製造方法

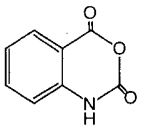
(57)【要約】
本発明は、式（ＩＩ）の化合物を2-ピロリドンと反応させることによって式（Ｉ）の化合物を製造する方法に関し、化合物（ＩＩ）に対して過剰の2-ピロリドンを用いる。本発明はまた、式（ＩＩＩ）の化合物の製造方法に関し、以下の段階：（Ａ）化合物（Ｉ）の生成；（Ｂ）塩形態での化合物（ＩＩＩ）を得る還元反応；（Ｃ）塩からの化合物（ＩＩＩ）の遊離を含む。

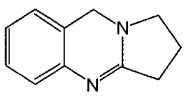

(I)


(II)

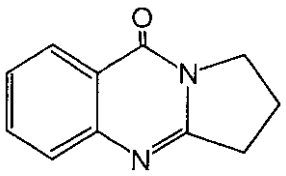

(III)


(I)

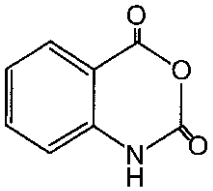

(II)


(III)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＩＩ）の化合物を2-ピロリドンを用いて変化させることによる以下の式（Ｉ）：
【化１】

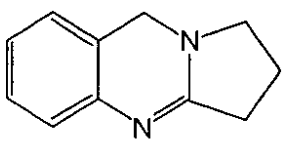


(I)



(II)

の化合物の製造方法であって、化合物（ＩＩ）に対して過剰の2-ピロリドンを用いることを特徴とする、前記製造方法。
【請求項２】
次の段階で反応生成物（Ｉ）を反応混合物から結晶化することで直接単離することを特徴とする、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
化合物（ＩＩ）の量に対して１．５～５モル、好ましくは２～４モル、とくに好ましくは２．５～３．５モルの2-ピロリドンを用いることを特徴とする、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
反応が、５０～２００℃で行われることを特徴とする、請求項１～３のいずれかに記載の方法。
【請求項５】
反応混合物の温度を初めに７０～１３０℃、好ましくは８０～１２０℃に加熱し、続けて１４０～２００℃、好ましくは１５０～１９０℃に加熱することを特徴とする、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
初めの温度を０．５～２時間、好ましくは１～１．５時間の間維持し、後の温度を１～８時間、好ましくは２～５時間の間維持することを特徴とする、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
結晶化のために反応混合物を冷却後、化合物（Ｉ）の種結晶を用いて種付けをし、室温、好ましくは少なくとも２５℃に、２４時間～７日間、好ましくは５０～１００時間の間維持することを特徴とする、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
結晶化を３０～７０℃、好ましくは４０～６０℃で行うことを特徴とする、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
以下の式（ＩＩＩ）：
【化２】

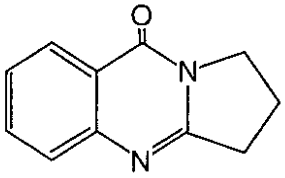


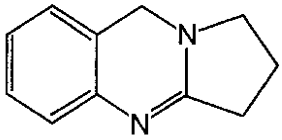
(III)

の化合物の製造方法であって、以下の段階；
（Ａ）請求項１～８のいずれかに記載の方法で化合物（Ｉ）を製造する、；
（Ｂ）塩の形での化合物（ＩＩＩ）を得る、還元反応；

（Ｃ）塩から化合物（ＩＩＩ）を遊離する；
を含む、前記製造方法。
【請求項１０】
請求項１～８のいずれかに記載の結晶化によって単離した反応生成物を化合物（Ｉ）として用いることを特徴とする、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
還元反応（段階Ｂ）を亜鉛および酸の存在下で行うことを特徴とする、請求項９または１０に記載の方法。
【請求項１２】
好ましくは結晶形態の化合物（Ｉ）を初めに氷酢酸に溶解し、続けて亜鉛および塩酸を添加することを特徴とする、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
還元反応を硫酸および亜鉛粉の水溶液の存在下で行うことを特徴とする、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
段階（Ｂ）に続けて、化合物（ＩＩＩ）を反応混合物から結晶化することによって、塩として単離することを特徴とする、請求項９～１３のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
段階（Ｃ）で、塩基、好ましくはＮａＯＨを添加することで化合物（ＩＩＩ）を塩から遊離することを特徴とする、請求項９～１４のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
段階（Ｃ）で加熱することにより、塩から遊離した化合物（ＩＩＩ）を溶解した状態で得ることを特徴とする、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
溶解した状態で存在する化合物（ＩＩＩ）を冷却し、凍結した後、アルカリ水溶液から結晶化することを特徴とする、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
化合物（ＩＩＩ）の塩から開始する化合物（ＩＩＩ）の製造方法であって、化合物（ＩＩ）を遊離し、溶解した状態の遊離塩基としての塩から単離することを特徴とする、前記方法。
【請求項１９】
溶解した状態で存在する化合物（ＩＩＩ）を冷却し、凍結した後、アルカリ水溶液から結晶化することを特徴とする、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
示した式（ＩＩＩ）の化合物の製造方法であって、化合物を液体状態の反応混合物から分離する段階を含むことを特徴とする、前記方法。
【請求項２１】
以下の段階：
－前記化合物（Ｉ）を化合物（ＩＩＩ）へ還元し、塩の形態の化合物（ＩＩＩ）を得る；
－塩基を添加し、化合物（ＩＩＩ）を塩から遊離し、液体形態で分離する、
を含むことを特徴とする、請求項２０に記載の示した式（ＩＩＩ）の化合物の製造方法。
【請求項２２】
請求項１～９のいずれかに記載の方法によって製造される、遊離塩基としてまたは塩の形態の式（ＩＩＩ）の化合物の製造のための式（I）の化合物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、以下の式（Ｉ）および（ＩＩＩ）のキナゾリンアルカロイドの製造方法に関する。

【化１】


(I)


(III)

【０００２】

化合物（ＩＩＩ）は、1,2,3,9-テトラヒドロピロロ[2,1-b]キナゾリンである。この化合物は、デオキシペガニン（deoxypeganine）の慣用名でもまた知られており、ハマビシ科の植物中に存在する。この薬理学的特性のために、デオキシペガニンは、可逆的に作用するコリンエステラーゼ阻害剤のグループの１種とされている。

これとは別に、モノアミンオキシダーゼ阻害剤としてもまた作用する。デオキシペガニンは、治療目的、たとえば、薬物中毒および薬物依存の治療（DE-A 199 06 978）、アルツハイマー痴呆の治療(DE-A 199 06 975)またはニコチン依存(DE-A 199 06 979)の治療のための薬剤として考えられている。

【０００３】

化合物（Ｉ）は、ペゲン（pegen）-(9)-オン-(8)の称号で知られており、デオキシペガニンおよびこの種の他のキナゾリンアルカロイドの合成の重要な中間生成物である。ペゲン-(9)-オン-(8)（簡潔にペゲノン（pegenone）とする）の合成は、SPAETHおよびPLATZER(Ber. 68 (1935), 2221-2224)によって、イサトイン酸無水物を等量のピロリドンで変化させることで行うことができる。続けて、反応副産物を分離するために１４０～１６０℃の高圧蒸留を行わなければならない。この方法は、少量（グラム範囲）でのみ適しており、大規模製造には適さない。

【０００４】

MORRIS、HANFORDおよびADAMS(J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935), 951-954)によれば、ペゲノン(2,3-トリメチレン-4-キナゾロン)は（ｉ）過酸化水素を用いてデオキシバシシンの酸化によって得ることができる。デオキシバシシンはデオキシペガニンと同一である。代わりに、（ｉｉ）、ペゲノンは、γ-フェノキシブチリルクロライドをｏ-アミノベンズアミドと反応させ、対応するアミドへとすることで、多段階合成によって得ることができる。加熱下での閉環後、フェノキシル基を臭素で置換し、さらなる閉環によって、2,3-トリメチレン-4-キナゾロン（＝ペゲノン）が得られる。

【０００５】

ペゲノンが、デオキシペガニンの製造の出発化合物として必要な場合、上述のSPAETHおよびPLATZERによるものは別として、考えられる唯一の方法は、仮にあったとしても、Morrisらによる合成方法（ｉｉ）である。しかし、この方法は、反応段階の数のために非経済的である。

デオキシペガニンは、好ましくは、シリアンルー（Peganum harmala）からの単離または合成によって得る。

【０００６】

MORRIS、HANFORDおよびADAMS(上記引用文献中、953頁)には、氷酢酸および亜鉛粉を用いた2,3-(α-ヒドロキシトリメチレン)-4-キナゾロンまたは2,3-(α-クロロトリメチレン)-4-キナゾロンの還元（反応種：クレメンゼン還元）によるデオキシバシシン（＝デオキシペガニン）の製造が記載されている。クロロホルム抽出の後、生成物は、石油エーテルからの結晶化により単離された。出発化合物（2,3-(α-ヒドロキシトリメチレン)-4-キナゾロンまたは2,3-(α-クロロトリメチレン)-4-キナゾロン）をペガニン（＝バシシン）から出発して合成しなければならないという不都合がある。

【０００７】

SARGAZAKOVら(Khim. Prir. Soedin. 4 (1990), 506-507)によれば、塩酸デオキシペガ

ニンは、アントラニル酸を2-ピロリドンと環縮合することによって塩酸デオキシバシシノン（deoxyvasicinone hydrochloride）（＝塩酸ペゲノン）が得られ、続けてこの中間生成物のクレメンゼン還元によって塩酸デオキシペガニンを得ることができる。環縮合は、トルエンを溶媒として用いる三塩化リンの存在下で行う。第一段階（環縮合）後および第二段階（還元）後、ともに多数のクロロホルム抽出が必要である。全体で、塩酸デオキシペガニン２ｋｇの製造にはおよそ５０ｌのトルエンおよび８０ｌのクロロホルムが必要である。

【０００８】

SARGAZAKOVらによって記載された合成方法は、いくらかの理由で不都合である。収率はわずか約５０％となり、得られた生成物（塩酸デオキシペガニン）は、純度９４～９５％である。この方法は、三塩化リンと同様、多量の有機溶媒、とくにトルエン、クロロホルムが必要となる。これは、生態環境ばかりでなく、安全性およびコストの点でも不都合である。さらにこの方法は、上述の純度を得るために数回のクロロホルム抽出段階を行わなければならないために時間と労力の多量の消費を必要とする。デオキシペガニンの薬剤としての使用の観点では、塩化炭化水素を用いることは特に不都合である。

【０００９】

上述の知られた合成方法ではさらに高い比率の反応副産物のために、結晶化方法による生成物の単離が不可能となり、かわりにコストのかかる抽出段階または高圧蒸留によってのみ得ることができるといった不都合がある。

【００１０】

したがってここで述べる本発明の目的は、上記式（Ｉ）および（ＩＩＩ）のキナゾリンアルカロイドの製造のための合成方法を示すことであって、

－少なくとも既知の方法に相当するまたはそれを越える収率および生成純度を可能とし；
－薬剤の製造に用いるデオキシペガニン（ＩＩＩ）の製造を可能とし；
－主として環境または健康に害を与える物質、とくに有機溶媒を用いることなく行い；
－良好な原料バランスであって；
－実質的に容易に再利用できる副産物のみを生成し；
－費用効率のいい出発材料を用いて行うことができ；
－より簡便で費用効率のいい上記化合物の工業規模の製造を全体として可能にする。

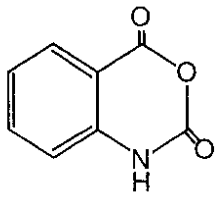
【００１１】

これらのおよび他の目的は、驚くことに独立請求項１、９、１８および２０に記載の方法および従属請求項に記載のさらなる態様によって達成された。

【００１２】

請求項１によれば、本発明の方法では、式（Ｉ）の化合物を得るために式（ＩＩ）の化合物（＝無水イサトイン酸）を2-ピロリドン（＝ピロリジノン）と反応させる。

【化２】



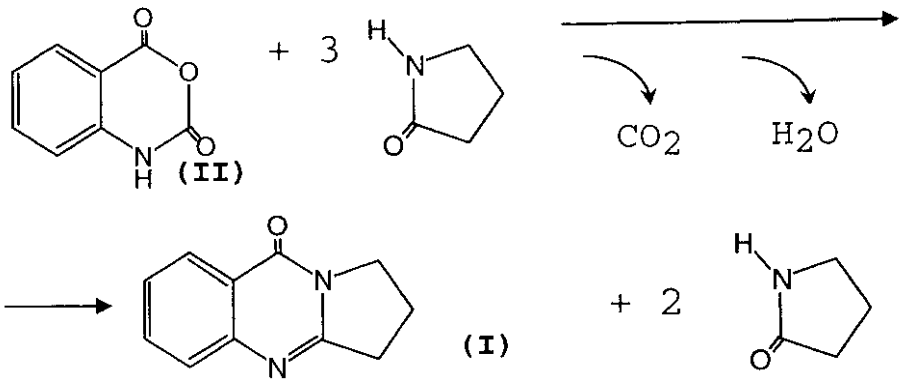
(II)

この反応では、使用する化合物（ＩＩ）の量に対して過剰の2-ピロリドンを用いる。これは、使用するピロリドンの量が当量よりも大きいことを意味する。いずれも使用する化合物（ＩＩ）に対して、好ましくは１．５～５ｍｏｌ、とくに２～４ｍｏｌ、最も好ましくは、２．５～３．５ｍｏｌのピロリドンを用いる。

【００１３】

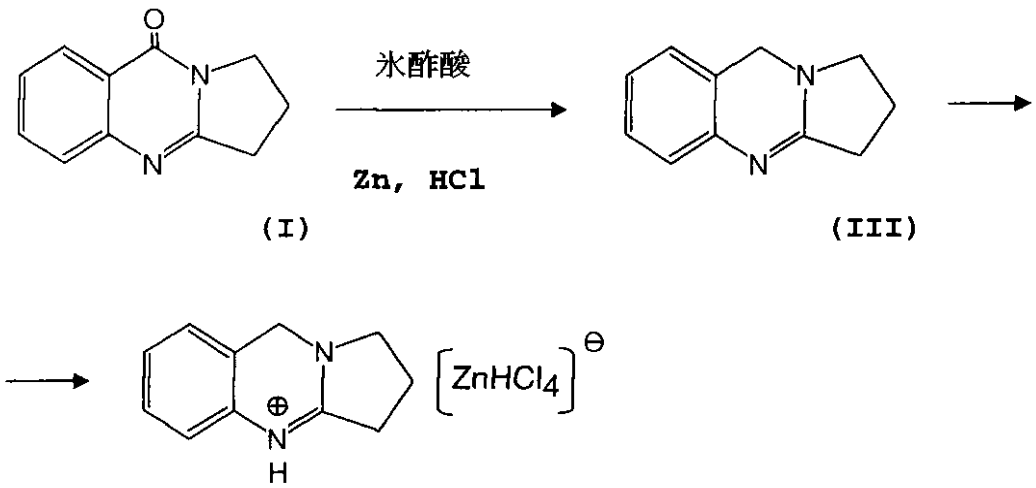
このことは驚くことに、好ましくない反応生成物の形成が減少され、発生する生成物（Ｉ）を容易に結晶化することができるという結果を有する。さらに、ほぼ９９％の純度（ＮＭＲ）で高収率（７０％）を得ることができる。良好な結晶化のおかげで、高圧蒸留な

どの高価な精製方法なしで済ますことができる。
生成物の精製が結晶化による簡便な方法で行うことができるために、何ら問題なく大規模での製造もまた行うことができる。
【００１４】
プロセスは例によって示された以下の反応式に基づく。
【化３】



【００１５】
反応は、熱を加えた状態下、好ましくは５０～２００℃の温度範囲で行う。初めは７０～１３０℃の温度範囲で、続けて１４０～２００℃の温度範囲を維持するのが好ましく、特に好ましくは、初め８０～１２０℃、後が１５０～１９０℃である。
上述の初めの温度は、反応の開始から好ましくは、０．５～２時間の間、とくに１～１．５時間維持する。上述の後の温度は、好ましくは１～８時間の間、とくに２～５時間維持する。
【００１６】
プロセスは、好ましくは、ピロリドンを加え、その後、化合物（ＩＩ）を分けて添加することで行う。
結晶化によって反応混合物から直接生成物（Ｉ）を単離することが特に都合のいい点である。化合物（Ｉ）の結晶化のために反応混合物を冷却し、種結晶で種付けする。結晶化は室温、好ましくは少なくとも２５℃、好ましくは３０～７０℃、もっとも好ましくは４０～６０℃で行い、そのために結晶化の経過が促進される。結晶化プロセスはおおよそ２４時間～７日間、好ましくはおおよそ５０時間～１００時間かかる。生ずる結晶はピロリドンを含む。
【００１７】
本発明は、さらにデオキシペガニン（式ＩＩＩの化合物）の製造方法に関する。プロセスは３段階を実質的に含む。
（Ａ）請求項１～８のいずれかに記載の方法で化合物（Ｉ）を製造する；
（Ｂ）塩の形での化合物（ＩＩＩ）を得る、還元反応；
（Ｃ）塩から化合物（ＩＩＩ）を遊離する。
【００１８】
還元反応（クレメンゼン反応）の経過は、例として以下に示すことができる。

【化４】



【００１９】

化合物（ＩＩＩ）はここでは塩の形で得られ、上述の例の場合では、氷酢酸、亜鉛および塩酸の存在下で還元反応を行うと、テトラクロロ亜鉛酸塩が得られる。

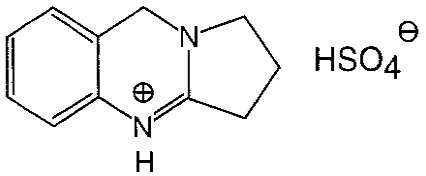
特に好ましくは、使用する出発化合物（Ｉ）は、結晶化によって単離された反応生成物であり、この反応生成物は、上述の方法で得ることができる。

本発明の好ましい態様によれば、還元反応は、氷酢酸、亜鉛（亜鉛粉）および塩酸を用いて行い、好ましくは初めに氷酢酸中に化合物（Ｉ）を溶解し、続けて亜鉛および塩酸を添加する。

【００２０】

さらに好ましい態様によれば、還元反応は、氷酢酸を用いずに亜鉛（亜鉛粉として）および硫酸の添加下で行う。これによって化合物（ＩＩＩ）の硫酸水素塩が得られる。

【化５】



【００２１】

反応は、好ましくは、おおよそ５０～９０℃の温度、とくに７０～８０℃で行い、一般的には反応は約２～３時間後に定量的には終了する。反応の終了後、過剰の亜鉛は、既知の方法、例えばろ過によって除去する。

得られた化合物（ＩＩＩ）の塩は、結晶化による簡便で効果的な方法で反応混合物から単離することができる。この目的のために反応混合物を種結晶で種付けする。結晶化を行うとき、残りの母液は、当業者に知られている方法（たとえば、デカンティング）で分離する。

【００２２】

式（ＩＩＩ）の化合物の本発明の製造方法の上述の段階（Ｃ）では、段階（Ｂ）で得られる塩を遊離の塩基（ＩＩＩ）とする。

一般的には、塩基、好ましくはＮａＯＨを塩の水溶液に添加することで行う。　特に好ましい態様では、この段階は、遊離塩基を溶解した状態で得る方法で行う。これは、遊離塩基（ＩＩＩ）(=デオキシペガニン)の融点（８６℃）よりも高い温度で、好ましくは９０～１００℃の温度で行うことで達成される。溶解した状態で存在する塩基は、反応混合物から、場合によっては凍結後に、簡便な方法で分離することができ、これに適する方法

は、当業者には知られている。

【００２３】

さらにとくに好ましい態様では、溶解した塩基（ＩＩＩ）は、その後冷却し、凍結される。飽和溶液を得るために凍結生成物を溶解し、好ましくは、水を溶媒として用いる。塩基（好ましくはＮａＯＨ）を添加することによってアルカリに調製したこの飽和溶液から最終生成物デオキシペガニンを後の結晶化プロセスによって高純度の形態で単離することができる。

【００２４】

したがって本発明は、反応混合物から分離された液体形態でのデオキシペガニン（式（ＩＩＩ）の化合物）の製造方法にまで及ぶ。とくに本発明は、以下の工程段階を含む前記化合物の製造方法を含む。

－前記化合物（Ｉ）を化合物（ＩＩＩ）へ還元し、塩の形態の化合物（ＩＩＩ）を得る；

－塩基を添加し、化合物（ＩＩＩ）を塩から遊離し、液体形態で分離する。

【００２５】

本発明の方法は、薬剤の製造に要求される量および純度の、簡便で経済的な上記化合物（Ｉ、ＩＩＩ）の製造を可能にする。ここでは、有機溶媒の使用をなしで済ますことができる点がとくに有利である。

【００２６】

以下、本発明の方法を例として示す。

例１（比較例）

SPAETHおよびPLATZER(上記引用文献中、2221および2224頁)により、当量の無水イサトイン酸でピロリドンを反応させることによるペゲン-9-(オン)-(8)（式（Ｉ）と同一）の製造。

２リットルのピロリドンを４ｋｇの無水イサトイン酸（モル量比１：１．０７）と初期のガスが発生するまでクロム鋼容器（容量：１０ｌ）中で勢いよく攪拌しながら１２０℃で加熱した。その後１６０℃で１０分加熱し、続けて１９０℃で３０分加熱した。

熱い液体状態の反応混合物５５８ｇ（＝３ｍｏｌ）を１リットルのフラスコ（ＮＳ２９）へと移した。鋼容器中に残留した残留物は、凍結してペゲノンの単離には適さない黒いガラス状の塊となる。

【００２７】

フラスコへと移された反応混合物（５５８ｇ）から、１２０℃に加熱した蒸留液化装置を用いた高圧蒸留によって最大で１１７ｇのペゲノンを蒸留することができ、これは２１％の収率に相当する。エーテルによる再結晶化の後、融点１１１℃が測定された。

【００２８】

例２：

ペゲノン（式（Ｉ）の化合物）の合成

１モルの無水イサトイン酸（式（ＩＩ））を３ｍｏｌのピロリドンと反応させた。このためにピロリドンを加熱可能なクロム鋼ドラム缶（３０ｌ）に移し、およそ１００℃まで加熱し、続けて無水イサトイン酸を絶えず攪拌しながら分けて添加した。

およそ1時間後、無水イサトイン酸の全量がピロリドンに溶解した。その後、１５５～１６０℃まで5時間加熱し（このプロセスの間、CO_2およびH_2Oが形成される；上記参照）、最後に１７０～１８０℃まで短い時間加熱する。

【００２９】

およそ５０℃まで冷却の後、得られた塊は、ペゲノン結晶で種付けされ、室温でおよそ５０～１００時間結晶化された。温度を上げることで（少なくとも２５℃）、結晶プロセスが促進することができる（継続時間はわずかおよそ２～３日）。「母液」は、デカンティングによって結晶から分離された。

全体で、９０％を越える使用した材料がペゲノンとなった。結晶化ペゲノンの収率は、４０％であり；ペゲノンの残りは、ピロリドンに溶解する。得られたペゲノン結晶は、ＮＭＲによれば、まだ３０ｍｏｌ％量のピロリドンを含み、ＮＭＲによれば、およそ９９％

のペゲノン純度である。

この方法の変形では、出発化合物を１：２．５（無水イサトイン酸：ピロリドン）の量比で用いた。したがっておおよそ９９％の純度の結晶化ペゲノンの割合がおよそ５５％まで増加した。

【００３０】

例３：

ａ）化合物（Ｉ）のクレメンゼン還元

例２によって生成されたペゲノン結晶（２．５ｋｇ；１５重量％のピロリドン；これは、１．８３ｋｇまたは９．８１ｍｏｌの純粋なペゲノンに相当する）を６．１ｌ（＝１００．４ｍｏｌ）の氷酢酸中におおよそ５０℃で溶解し、クロム鋼容器（５０ｌ）へと移した。続けて、３．７ｋｇ（＝５６．４ｍｏｌ）の亜鉛粉を少しずつ分けて添加し、このプロセスの間、反応混合物の温度は、およそ６０℃に維持した。およそ１時間後、４×３ｌの濃塩酸（３２％；１２１．７４ｍｏｌに相当する）を少しずつ分けて連続して攪拌しながら２時間以内に添加した。その後（およそ４～５時間後）、過剰の亜鉛粉をろ過によって混合物から除去した。種結晶での種付け後、およそ６６％のデオキシペガニン塩を結晶化によって分離できた。残りの母液は、蒸発によって濃縮され、すぐに再び６６％のデオキシペガニン塩を結晶化した。全体としておよそ９０％のデオキシペガニン塩を結晶形態で得ることができた。

【００３１】

ｂ）デオキシペガニン塩基の遊離（化合物（ＩＩＩ））

この方法で得られた結晶（２．５ｋｇ）を加熱した水（およそ１１ｌ）に溶解した。続けて、混合物を９５～１００℃まで加熱しながら、攪拌下でＮａＯＨを添加した（およそ８ｋｇの回転(rotulae)）。これによって溶解した状態のデオキシペガニンが生じ、反応混合物から分離した。凍結後、生成物を再び、飽和溶液を得るために、アルカリとなるようにＮａＯＨで調製した溶液である加熱した水に溶解した。この飽和アルカリ溶液から、デオキシペガニンは結晶化によって単離された。

９９．９％の純度（ＮＭＲ）のデオキシペガニンの収率は、デオキシペガニン塩に対し、９０％を越えた。

【００３２】

例４：

化合物（Ｉ）のクレメンゼン還元（代替方法）

１７５ｇのペゲノン結晶（３０ｍｏｌ％のピロリドンを含む；これは、１５０ｇのペゲノンに相当する；例２参照）を７５０ｍｌのH_2SO_4（２０％）と混合し、攪拌しながらおよそ３０分間加熱した（およそ８５℃）。

続けて、２６０ｇの亜鉛粉を徐々に添加した（継続時間：およそ２時間）。およそ１時間後、H_2SO_4を再び添加した（３７５ｍｌ、４０％）。全体でおよそ3時間後、反応が終了し、過剰の亜鉛をろ過によって分離した。

例３ａ）で記載したように、得られたデオキシペガニン塩を反応混合物から結晶化によって分離した。塩基の遊離を例３ｂ）に記載の方法によって行った。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000485

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JEN, T. ET AL.: "Amidines. 5. Synthesis of Pyrrolo'2,3-b!isoquinoline, Imidazo'1,2-b!isoquinoline, Pyrrolo'2,1-b!quinazoline, and 1,3-Thiazino'2,3-b!quinazoline Derivatives and Related Heterocycles as Potential Antihypertensive Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 6, 1973, pages 633-637, XP002282441 *Scheme 3* --- -/--	1-22

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [ ] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 May 2004	26/07/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Baston, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000485

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YADAV, J.S.; REDDY, B.V.S.: "Microwave-assisted rapid synthesis of the cytotoxic alkaloid luotonin A" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 43, 2002, pages 1905-1907, XP002282442 * Scheme 2 *	1-22
A	SPÄTH, E.; PLATZER, N.: "Über Derivate des Peganins und ihre Ring-Homologen" CHEMISCHE BERICHTE, 1935, pages 2221-2226, XP009031343 cited in the application page 2224	1-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000485

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JEN, T. ET AL.: "Amidines. 5. Synthesis of Pyrrolo'2,3-b!isoquinoline, Imidazo'1,2-b!isoquinoline, Pyrrolo'2,1-b!quinazoline, and 1,3-Thiazino'2,3-b!quinazoline Derivatives and Related Heterocycles as Potential Antihypertensive Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 16, Nr. 6, 1973, Seiten 633-637, XP002282441 *Scheme 3* --- -/--	1-22

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[ ] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. Mai 2004	26/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, E

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 2004)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000485

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YADAV, J.S.; REDDY, B.V.S.: "Microwave-assisted rapid synthesis of the cytotoxic alkaloid luotonin A" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 43, 2002, Seiten 1905-1907, XP002282442 * Scheme 2 *	1-22
A	SPÄTH, E.; PLATZER, N.: "Über Derivate des Peganins und ihre Ring-Homologen" CHEMISCHE BERICHTE, 1935, Seiten 2221-2226, XP009031343 in der Anmeldung erwähnt Seite 2224	1-22

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,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,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マトゥッシュ, ルドルフ
ドイツ連邦共和国 ３５０４１ マーブルク、アム ハーゼンキュッペル １８ アー

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE02 FF01 GG01 GG03 HH01