

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/003486 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 239/91 (2006.01) C07C 229/64 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/063127

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2006 (13.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
05106036.6 4. Juli 2005 (04.07.2005) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JACOBI, Albrecht [DE/DE]; Wielandstr. 17, 60318 Frankfurt/Main (DE). SCHUL, Michael [DE/DE]; Im Rang 17, 56637 Plaidt (DE).

(74) Anwälte: HAMMANN, Heinz usw.; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

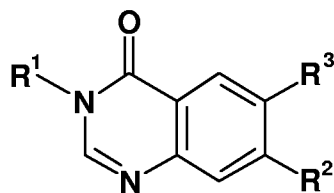
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF QUINAZOLINONE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHINAZOLINONDERIVATEN



(I)

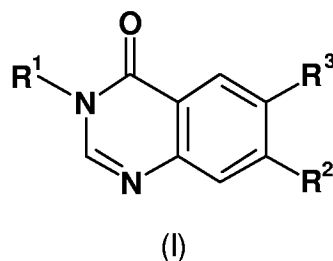
(57) Abstract: The invention relates to a method for producing quinazolinone derivatives of general formula (I), wherein the radicals R¹ to R³ have the meanings indicated in the claims and the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolinonderivaten der allgemeinen Formel (I) wobei die Reste R¹ bis R³ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben.

WO 2007/003486 A1

Verfahren zur Herstellung von Chinazolinonderivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolinonderivaten der
5 allgemeinen Formel (I)



wobei die Reste R¹, R² und R³ die in den Ansprüchen und der Beschreibung
10 genannten Bedeutungen haben.

Hintergrund der Erfindung

Chinazolinonderivate sind als Intermediate zur Herstellung substituierter
Chinazolinderivate aus dem Stand der Technik bekannt. WO 2004/108664
15 beschreibt Chinazolinonderivate zur Herstellung von Chinazolinderivaten, sowie
deren Verwendung zur Behandlung von Tumorerkrankungen, Erkrankungen der
Lunge und Erkrankungen der Atemwege.

In der Literatur (Synthesis 2003, 8, 1241) wird ein Verfahren zur Herstellung von
Chinazolin-4(3H)-onen unter Verwendung eines Yb(OTf)₃ - Katalysators
20 beschrieben.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein verbessertes Verfahren zur
Herstellung der erfindungsgemäßen Chinazolinonderivate bereitzustellen.

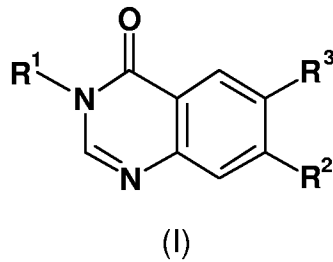
Detaillierte Beschreibung der Erfindung

25 Die vorliegende Erfindung löst die vorstehend genannte Aufgabe über das im
folgenden beschriebene Syntheseverfahren, welches im Vergleich zu dem in WO
2004/108664 beschriebenen und dem literaturbekannten Verfahren ein

insbesondere für die großtechnische Herstellung geeigneteres und wirtschaftlicheres Verfahren darstellt.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5



worin

10

R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, (*R*)-(+)-1-Phenylmethyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl-, 2,4-Dimethoxybenzyl-, Methoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, (2-Methoxyethyl)oxymethyl-, (2-Trimethylsilylethyl)oxymethyl- und Pivaloyloxymethyl-, vorzugsweise Benzyl-, (*R*)-(+)-1-Phenylmethyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl- und 2,4-Dimethoxybenzyl-, besonders bevorzugt Benzyl-, (*R*)-(+)-1-Phenylmethyl- und 4-Methoxybenzyl-, insbesondere bevorzugt Benzyl,

15

20 R², R³ unabhängig voneinander, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Wasserstoffatom, einer Hydroxygruppe, einer Benzylgruppe, einer C₁₋₃-Alkyloxygruppe,

einer C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁴ substituiert ist, wobei

25

R⁴ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-

5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl- oder 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl -gruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, besonders bevorzugt eine Hydroxygruppe oder eine C₁₋₃-Alkyloxygruppe, insbesondere bevorzugt eine Hydroxygruppe oder eine Methoxygruppe,

10 einer C₃₋₇-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

einer Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe, und

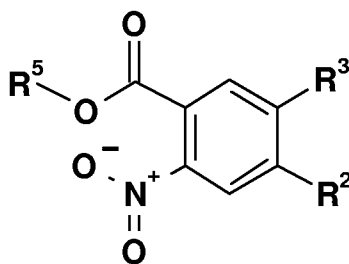
15 einer Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten,

20 dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Verbindung der Formel (IV)



(IV)

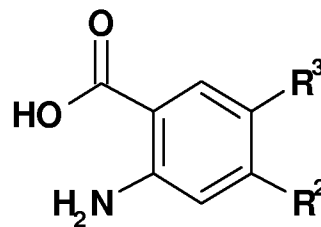
25 worin R² und R³ die angegebene Bedeutung haben,

und R⁵ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₅-Alkyl, Benzyl, Benzhydryl, p-Nitrobenzyl und Allyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, besonders bevorzugt Methyl, bedeutet,

in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff hydriert wird, und

5

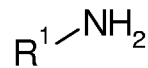
(b) die aus Schritt (a) resultierende Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

10

worin R² und R³ die angegebene Bedeutung haben mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



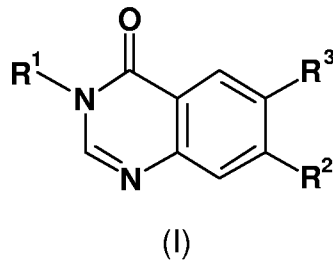
(III)

15

worin R¹ die angegebene Bedeutung hat, und Triethylorthoformiat oder Trimethylorthoformiat, besonders bevorzugt Triethylorthoformiat, umgesetzt wird.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

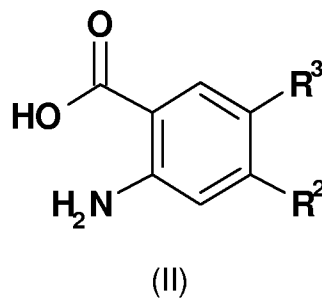


worin R¹ bis R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen können,

5

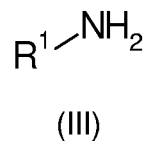
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

10 dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



15

worin R² und R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen können, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

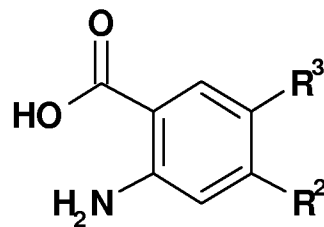


20

worin R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweisen kann, und Triethylorthoformiat oder Trimethylorthoformiat, vorzugsweise Triethylorthoformiat, umgesetzt wird. Die Verbindung der Formel (III) und das Orthoformiat können gleichzeitig oder nacheinander dem Reaktionsgemisch

zugegeben werden. Vorzugsweise wird zunächst die Verbindung der Formel (III) und anschließend das Orthoformiat dem Reaktionsgemisch zugesetzt.

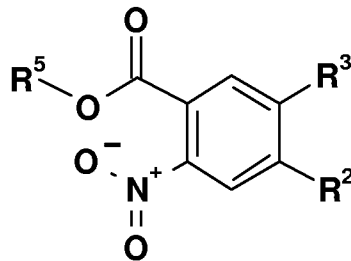
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der
5 allgemeinen Formel (II),
worin R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben können,



(II)

10

dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (IV)



(IV)

15 worin R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben können,
und R^5 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_5 -Alkyl, Benzyl,
Benzhydryl, p-Nitrobenzyl und Allyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, besonders
bevorzugt Methyl, bedeutet,

20 in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff hydriert wird.

Bevorzugt ist ein Verfahren, wobei als Hydrierkatalysator Pd/C oder Raney-Nickel, vorzugsweise Pd/C, verwendet wird.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, worin die Menge an zugesetztem
5 Hydrierkatalysator in einem Bereich von 0.1 bis 10 Gewichts-%, vorzugsweise von 1 bis 5 Gewichts-%, insbesondere bevorzugt von 2 bis 3 Gewichts-%, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel (IV) liegt.

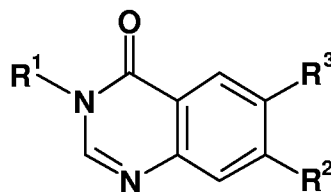
Ferner bevorzugt ist ein Verfahren, worin die Reaktionstemperatur in einem
10 Bereich von 20 °C bis 60 °C, vorzugsweise von 30 bis 55 °C, insbesondere bevorzugt von 45 bis 50 °C, liegt.

Ferner bevorzugt ist ein Verfahren, worin der Wasserstoffdruck 1 bar bis 100 bar, vorzugsweise 2 bis 50 bar, besonders bevorzugt 3 bis 5 bar, beträgt.

15 Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, worin R¹ Benzyl bedeutet

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, worin
20 R², R³ unabhängig voneinander OH oder OMe bedeuten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I),



(I)

25

worin

R^1 - R^3 die angegebenen Bedeutungen haben können,

wobei

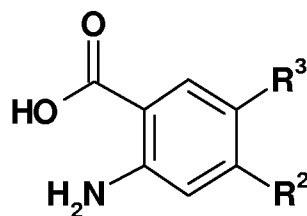
R^3 nicht OH bedeuten kann, wenn

- 5 R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl-, Methoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, (2-Methoxyethyl)oxymethyl-, (2-Trimethylsilylethyl)oxymethyl- und Pivaloyloxymethyl-, bedeutet,

- 10 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten.

- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (II),



(II)

- 20 worin R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen können.

Geeignete Lösungsmittel für die Umsetzung sind Lösungsmittel, wie z. B. Wasser, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidinon oder Sulfoxide wie z. B. Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder primäre Alkohole wie z. B.

- 25 Ethanol, 1-Propanol, 1-Butanol, 1-Pentanol oder sekundäre Alkohole wie z. B. 2-Propanol, 2-Butanol oder die isomeren sekundären Alkohole des Pentans oder

Hexans oder tertiäre Alkohole wie z. B. tert-Butanol oder Nitrile wie z.B. Acetonitril oder 2-Propylnitril. Besonders bevorzugt ist die Reaktion in Wasser.

Die Aufarbeitung der Umsetzungen erfolgt nach gängigen Methoden z. B. über extraktive Reinigungsschritte oder Fäll- und Kristallisations-Prozeduren.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren,
10 beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure, vorliegen.

Als Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
15 bevorzugt 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 1 Kohlenstoffatom bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl. In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod
20 substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor und Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Chlor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Als Cycloalkylreste werden gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
25 Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen kann.

Der Substituent R¹ kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, (R)-(+)-1-Phenylmethyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl-, 2,4-Dimethoxybenzyl-, Methoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, (2-Methoxyethyl)oxymethyl-, (2-Trimethylsilylethyl)oxymethyl- und
5 Pivaloyloxymethyl-, vorzugsweise Benzyl, (R)-(+)-1-Phenylmethyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-, besonders bevorzugt Benzyl, (R)-(+)-1-Phenylmethyl-, 4-Methoxybenzyl-, insbesondere bevorzugt Benzyl, bedeuten.

Der Substituent R² kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
10 einem Wasserstoffatom, einer Hydroxygruppe, einer C₁₋₃-Alkyloxygruppe, einer C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁴ substituiert ist, wobei

R⁴ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl- oder 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl-gruppe
15 darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

20 einer C₃₋₇-Cycloalkyloxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe, einer Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe, und einer Tetrahydrofuran-yl-C₁₋₃-alkyloxy- oder Tetrahydropyran-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe, besonders bevorzugt eine Hydroxygruppe oder eine C₁₋₃-Alkyloxy-gruppe, insbesondere bevorzugt eine Hydroxygruppe oder eine Methoxygruppe, überaus
25 bevorzugt eine Methoxygruppe bedeutet.

Der Substituent R³ kann einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Wasserstoffatom, einer Hydroxygruppe, einer C₁₋₃-Alkyloxygruppe, einer C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁴ substituiert ist, wobei

30 R⁴ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-

1-yl-, Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-, 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl- oder 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl -gruppe darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-,
5 Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

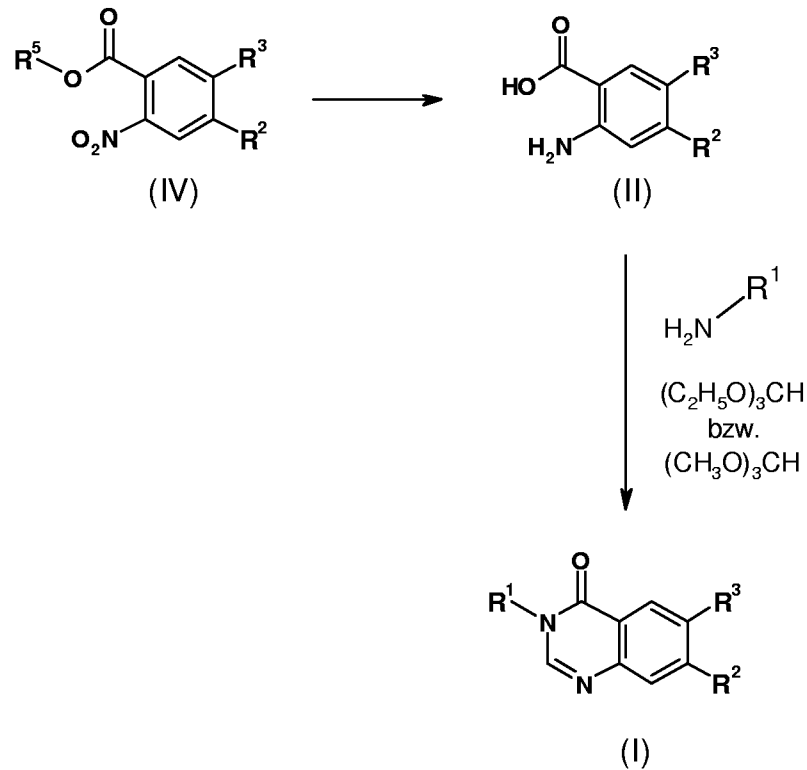
einer C₃₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

einer Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe, und

10 einer Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkoxygruppe, besonders bevorzugt eine Hydroxygruppe oder eine C₁₋₃-Alkylalkoxygruppe, insbesondere bevorzugt eine Hydroxygruppe oder eine Methoxygruppe, überaus bevorzugt eine Hydroxygruppe bedeutet.

15 Die Verbindung der Formel (IV) ist kommerziell erhältlich und kann z. B. bei Sigma-Aldrich bezogen werden. Sie kann nach literaturbekannten Methoden (P. Carpenter et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1979), 103) hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im
20 folgenden beschriebenen Syntheseverfahren erfolgen, wobei die Substituenten der allgemeinen Formeln (I) bis (IV) die zuvor genannten Bedeutungen haben können. Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf deren Gegenstand zu beschränken.



5 Eine Verbindung der Formel (IV) wird zur Verbindung der Formel (II) hydriert (Stufe 1).

Anschließend wird die Verbindung der Formel (II) zur Verbindung der Formel (I) umgesetzt (Stufe 2). Die Verbindung (IV) ist kommerziell (z.B. bei Sigma-Aldrich) erhältlich.

10 In Stufe 1 werden 2 bis 5 Äquivalente, bevorzugt 3,5 Äquivalente einer Base, vorzugsweise Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, besonders bevorzugt Kaliumhydroxid in einem Verdünnungsmittel, beispielsweise Wasser, Ethanol, bevorzugt Wasser gerührt. Zu diesem Gemisch wird 1 Äquivalent der Verbindung (IV) gegeben und das Reaktionsgemisch unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter destillativer Entfernung von Methanol weitere 3 bis 5
 15 Stunden, bevorzugt 4 Stunden bei Rückfluß gerührt. Anschließend wird mit Essigsäure ein pH-Wert von 8,5 bis 10, bevorzugt pH 9 eingestellt. Das resultierende Gemisch wird in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators, beispielsweise Pd/C, Raney-Nickel, bevorzugt Pd/C in einer Menge von 0,1 bis 10 Gewichts-% bezogen auf den Einsatz der Verbindung (IV), vorzugsweise 1 bis 5

Gewichts-%, insbesondere bevorzugt 2-3 Gewichts-%, bei einer Temperatur von 20°C bis 60°C, vorzugsweise 45°C bis 55°C, insbesondere bevorzugt 50°C und einem Wasserstoffdruck von 1 bar bis 100 bar, vorzugsweise 2 bis 50 bar, insbesondere bevorzugt 3 bis 5 bar mit Wasserstoff bis zum Aufnahmestillstand
5 hydriert. Die entstandene Hydrierlösung wird unter Schutzgas mit Essigsäure versetzt, bis ein pH-Wert von 4 bis 7, bevorzugt pH 6 erreicht ist. Bei dieser Prozedur fällt Verbindung (II) aus. Sie wird isoliert und anschließend 6 bis 18 Stunden, bevorzugt 12 Stunden bei 30°C bis 70°C, bevorzugt 50°C im Vakuum getrocknet.

10 Die Verbindung (II) kann ohne vorherige Aufreinigung in Stufe 2 eingesetzt werden.

In Stufe 2 wird 1 Äquivalent der Verbindung (II) unter Schutzgas in einem organischen Lösemittel, beispielsweise Ethanol, Isopropanol, Toluol, Dioxan, Acetonitril, N-Methyl-2-pyrrolidinon, Triethylorthoformiat, Trimethylorthoformiat,
15 bevorzugt Ethanol suspendiert und unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Bei Rückfluß werden 1 bis 1,5 Äquivalente, bevorzugt 1,05 Äquivalente einer Amins, beispielsweise Benzylamin, (*R*)-(+)-1-Phenylmethylamin, 4-Methoxybenzylamin, 2,4-Dimethoxybenzylamin, 4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin, bevorzugt Benzylamin zudosiert. Anschließend werden 2 bis 10 Äquivalente, bevorzugt 2,4 bis 3
20 Äquivalente eines Trialkylorthoformiats, beispielsweise Triethylorthoformiat, Trimethylorthoformiat, bevorzugt Triethylorthoformiat bei Rückfluß zugegeben.

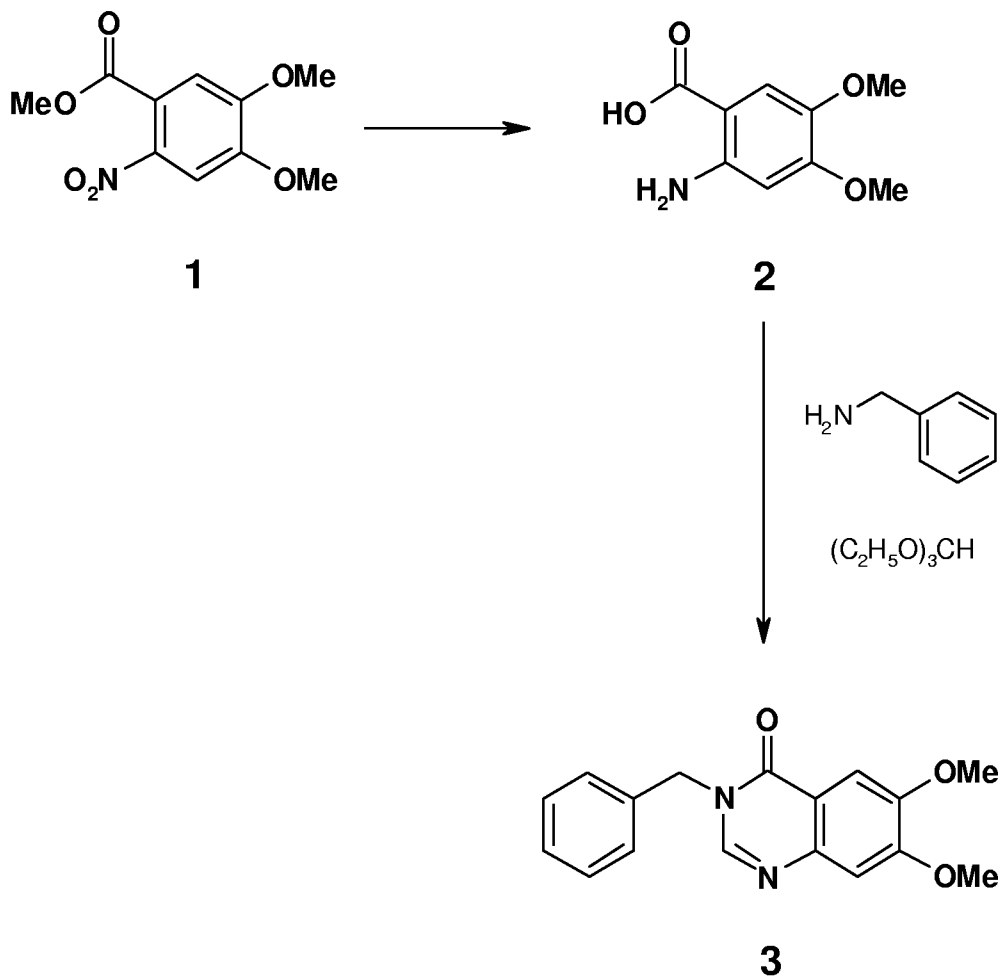
Das resultierende Reaktionsgemisch wird weitere 2 bis 10 Stunden, bevorzugt 4 Stunden bei Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 10°C bis 40 °C, bevorzugt 20°C temperiert und weitere 10 bis 120 Minuten, bevorzugt
25 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wird isoliert und die so gewonnene Verbindung (I) wird 6 bis 18 Stunden, bevorzugt 12 Stunden bei 30°C bis 70°C, bevorzugt 50°C im Vakuum getrocknet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie zu
30 nachfolgenden Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind allerdings nur als exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung

der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu beschränken.

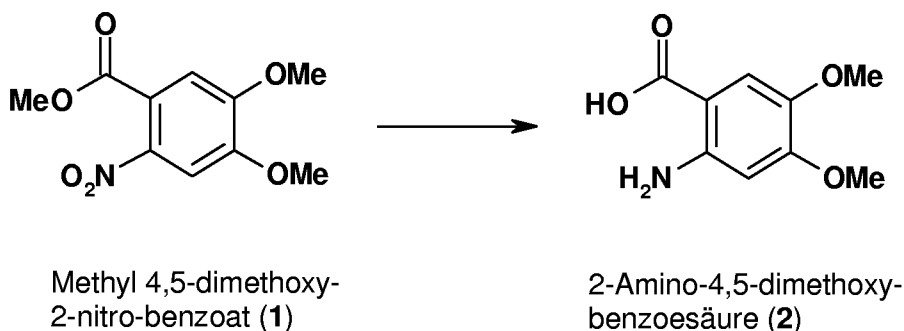
5 Beispiel 1

Synthese von 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6,7-dimethoxy-chinazolin (**3**)



Die Verbindung **1** ist kommerziell erhältlich und kann z. B. bei Sigma-Aldrich
10 bezogen werden (CAS-Nr. 26791-93-5).

Stufe A:



5

48,13 g (0,729 mol) KOH-Pellets (w=85%ig) werden in 250 ml E-Wasser gelöst. Zu der klaren Lösung wird 50 g (0,207 mol) Methyl-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzoat (1) gegeben und die resultierende grüne Suspension wird auf 70 °C erhitzt.

Während des Erhitzens entsteht eine dunkelrote Lösung. Nachdem die

10 Umsetzung vollständig ist (HPLC-Kontrolle) wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt und mit 34,6 g (0,570 mol) Eisessig auf pH 6,6 eingestellt. Die resultierende rote Suspension wird mit 1 g 10%iger Pd/C bei 50 °C und 3,5 bar bis zum Stillstand hydriert. Anschließend wird die Hydrierlösung abfiltriert und unter Inertgas mit 31,82 g (0,525 mol) Eisessig auf pH 5,1 eingestellt. Die hellgrüne

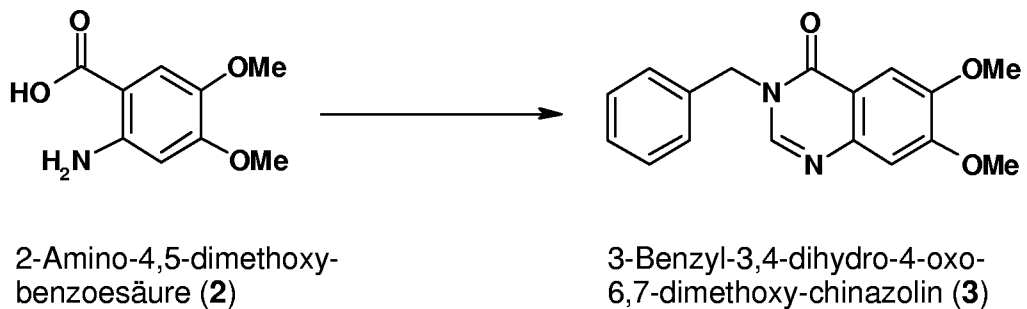
15 Suspension wird 30 min bei RT nachgerührt, anschließend auf 5 °C abgekühlt und 30 min weitergerührt.

Das Produkt (2) wird abfiltriert, in zwei Portionen mit insgesamt 250 ml E-Wasser nachgewaschen und anschließend bei 55 °C für 12 h in einem Vakuumtrockenschrank getrocknet.

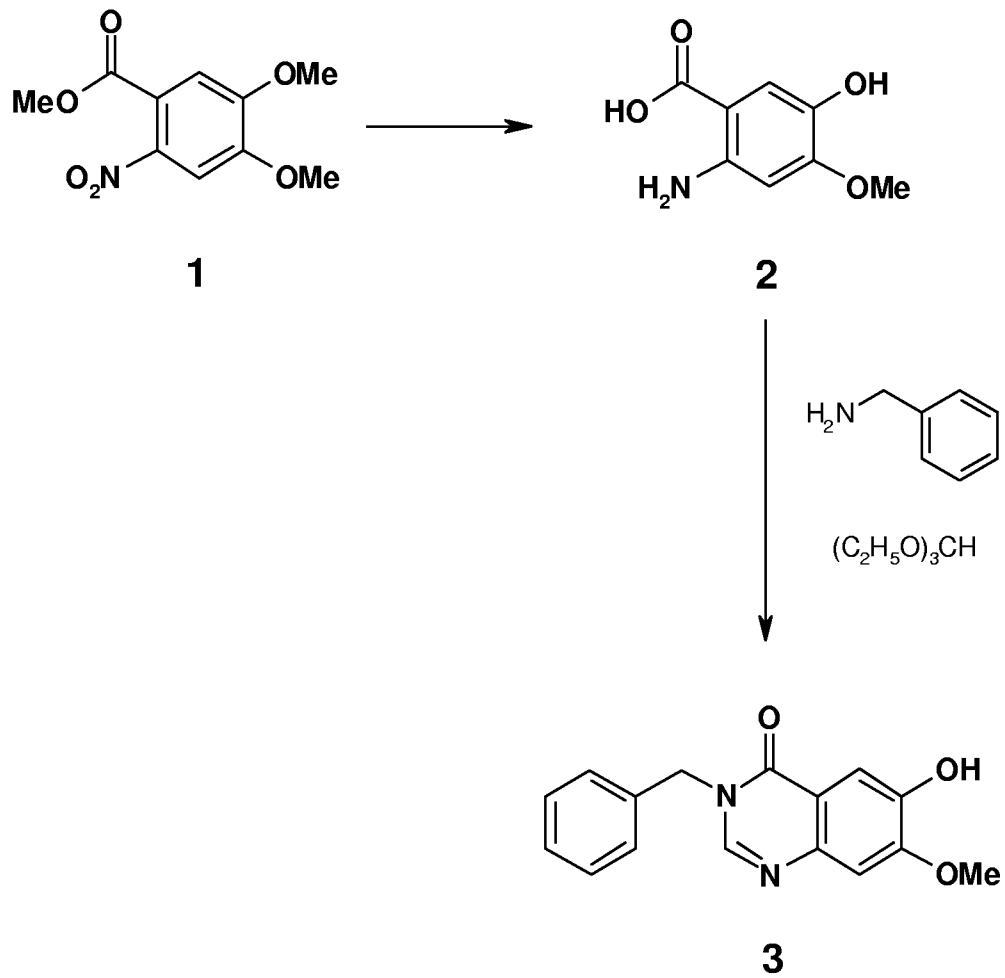
20 Diese Reaktion ergab 35,18 g (0,173 mol, 83% d.Th.) hellgraue Kristalle.

25

Stufe B:

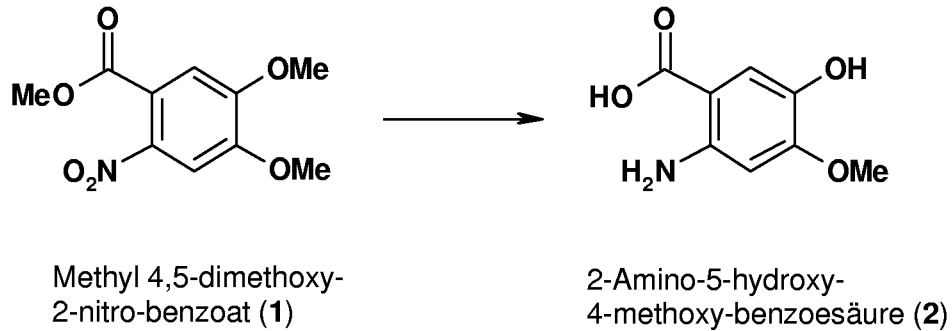


- 5 20 g (0,101 mol) der Verbindung (**2**) wird unter Inertgas in 125 ml Ethanol suspendiert und zum Rückfluß erhitzt. 11,41 g (0,106 mol) Benzylamin wird bei Rückfluß zudosiert. Anschließend wird 36,08 g (0,243 mol) Triethylorthoformiat zudosiert. Die resultierende braune Suspension wird 3,5 h bei 80 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (HPLC-Kontrolle) wird die Suspension auf RT gekühlt und
- 10 30 min nachgerührt. Das Produkt (**3**) wird abfiltriert und mit 25 ml Ethanol in zwei Portionen nachgewaschen. Das kristalline Produkt wird 12 h im Vakuumtrockenschrank bei 55 °C getrocknet.
- Die Reaktion ergab 26,51 g (0,088 mol, 88% d.Th.) farblose Kristalle.

Beispiel 2Synthese von 3-Benzyl-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (**3**)

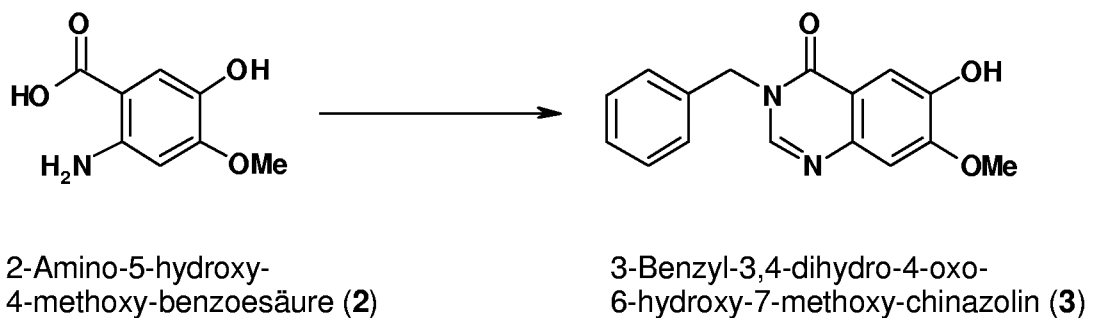
- 5 Die Verbindung **1** ist kommerziell erhältlich und kann z. B. bei Sigma-Aldrich bezogen werden (CAS-Nr. 26791-93-5).

Stufe A:



- 5 770 g (11,665 mol) KOH-Pellets (w=85%ig) werden in 4000 ml E-Wasser gelöst. Zu der klaren Lösung wird 800 g (3,317 mol) Methyl-4,5-dimethoxy-2-nitro-benzoat (**1**) gegeben und die resultierende grüne Suspension wird auf Rückfluß erhitzt. Während des Erhitzens entsteht eine rote Lösung. Die Lösung wird unter Abdestillieren von 850 ml Methanol / Wasser ca. 4h bei Rückfluß gerührt. Nach
- 10 vollständiger Umsetzung (HPLC-Kontrolle) wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt und mit 337,6 g (5,566 mol) Eisessig auf pH 9 eingestellt. Die Nitrogruppenreduktion und Isolierung des Produkts (**2**) erfolgte analog Bsp. 1. Die Reaktion ergab 558,5 g (3,049 mol, 92% d.Th.) in Form von grauen Kristallen.

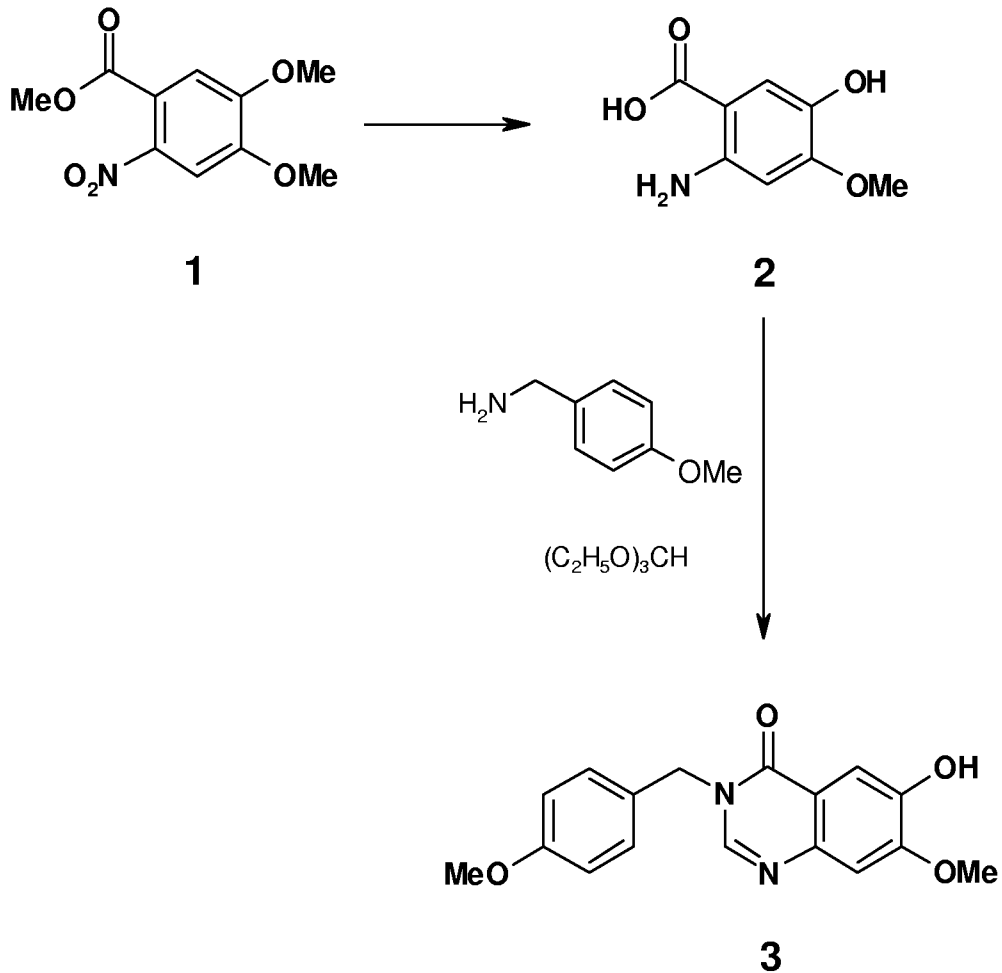
15 Stufe B:



- Die Umsetzung von 536,4 g (2,929 mol) der Verbindung (**2**) erfolgte analog der Stufe B im Bsp. 1. Die Reaktion ergab 752,3 g (91% d.Th.) in Form von
- 20 beigefarbenen Kristallen.

Beispiel 3

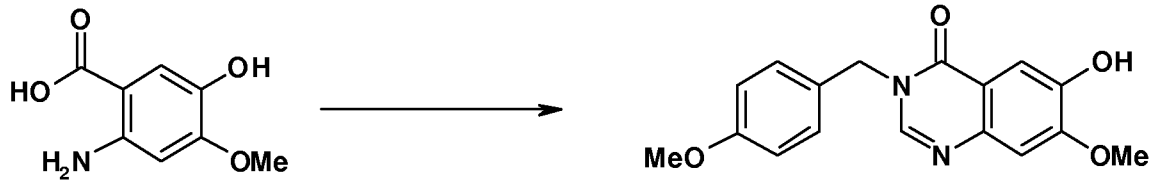
Synthese von 3-(4-Methoxy-benzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (3)



- 5 Die Verbindung 1 ist kommerziell erhältlich und kann z. B. bei Sigma-Aldrich bezogen werden (CAS-Nr. 26791-93-5).

Die Stufe A wurde analog der Stufe A im Bsp. 1 durchgeführt.

Stufe B:



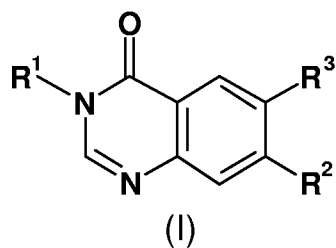
2-Amino-5-hydroxy-
4-methoxy-benzoesäure (**2**)

3-(4-Methoxy-benzyl)-3,4-dihydro-
4-oxo-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (**3**)

- 1 g (0,005 mol) der Verbindung (**2**) wird unter Inertgas in 10 ml Ethanol
 5 suspendiert und zum Rückfluß erhitzt. 0,79 g (0,006 mol) 4-Methoxy-benzylamin
 wird bei Rückfluß zudosiert. Anschließend wird 1,94 g (0,013 mol)
 Triethylorthoformiat zudosiert. Die resultierende graue Suspension wird 3,5 h bei
 80°C gerührt. Die Suspension wird auf RT gekühlt und 30 min nachgerührt. Das
 Produkt (**3**) wird abfiltriert und mit 5 ml Ethanol nachgewaschen. Das kristalline
 10 Produkt wird 12 h im Vakuumtrockenschrank bei 55°C getrocknet.
 Die Reaktion ergab 1.28 g (0.004 mol, 74,9 % d. Th.) beigefarbene Kristalle.

- Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u. a. die in Tabelle
 15 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) erhalten.

Tabelle 1



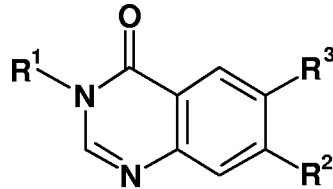
5

Beispiel	R ¹	R ²	R ³
4	1-(<i>R</i>)-Phenyl-methyl-	Methoxy	Hydroxy
5	4,4'-Dimethoxy-benzhydryl-	Methoxy	Hydroxy
6	Phenyl-methyl-	Methoxy	
7	Phenyl-methyl-	Methoxy	

Patentansprüche

1) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5



(I)

worin

- 10 R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl,
 (R)-(+)-1-Phenylmethyl-, 4-Methoxybenzyl-, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl-,
 2,4-Dimethoxybenzyl-, Methoxymethyl-, Benzyloxymethyl-,
 (2-Methoxyethyl)oxymethyl-, (2-Trimethylsilylethyl)oxymethyl-, und
 Pivaloyloxymethyl-,
- 15 R², R³ unabhängig voneinander, ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 aus einem Wasserstoffatom,
 einer Hydroxygruppe, einer Benzylgruppe, einer C₁₋₃-Alkyloxygruppe,
 20 einer C₂₋₄-Alkyloxygruppe, die durch einen Rest R⁴ substituiert ist, wobei
- R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy-,
 C₁₋₃-Alkyloxy-, C₃₋₆-Cycloalkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Bis-(2-
 methoxyethyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Homopiperidin-1-yl-,
 25 Morpholin-4-yl-, Homomorpholin-4-yl-, 2-Oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl-,
 3-Oxa-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 8-Oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl-, 4-
 C₁₋₃-Alkyl-piperazin-1-yl- und 4-C₁₋₃-Alkyl-homopiperazin-1-yl -gruppe
 darstellt, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidiny-, Piperidiny-,

Piperazinyl- und Morpholinylgruppen jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

einer C₃₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

5

einer Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy- oder Tetrahydropyran-4-yloxygruppe, und

einer Tetrahydrofuranyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Tetrahydropyranyl-C₁₋₃-alkoxygruppe,

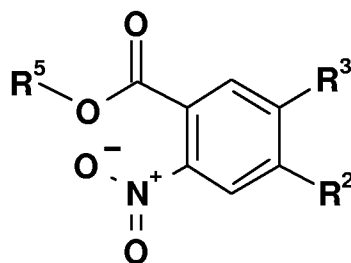
10

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten,

15

dadurch gekennzeichnet, dass
(a) eine Verbindung der Formel (IV)

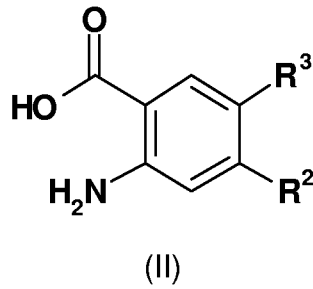


(IV)

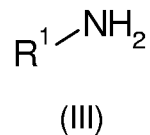
20 worin R² und R³ die angegebene Bedeutung haben,
und R⁵ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₁-C₅-Alkyl, Benzyl, Benzhydryl, p-Nitrobenzyl und Allyl bedeutet,
in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff hydriert wird, und

25

(b) die aus Schritt (a) resultierende Verbindung der allgemeinen Formel (II)

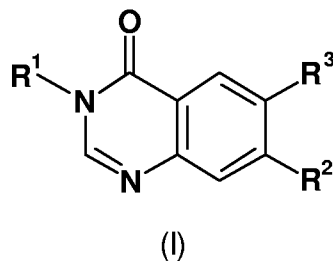


worin R² und R³ die angegebene Bedeutung haben
 5 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

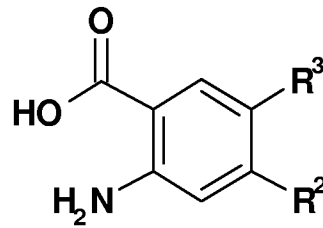


worin R¹ die angegebene Bedeutung hat,
 10 und Triethylorthoformiat oder Trimethylorthoformiat umgesetzt wird.

2) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

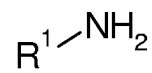


15 worin R¹ bis R³ die oben angegebene Bedeutung aufweisen können,
 20 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,
 dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

- 5 worin R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweisen können,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

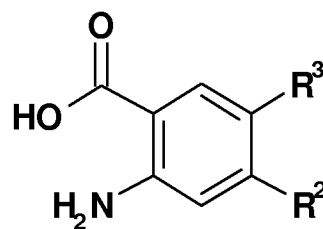


(III)

- 10 worin R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen kann,
und Triethylorthoformiat oder Trimethylorthoformiat umgesetzt wird.

3) Verfahren zur Herstellung der allgemeinen Formel (II) ,
worin R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben können,

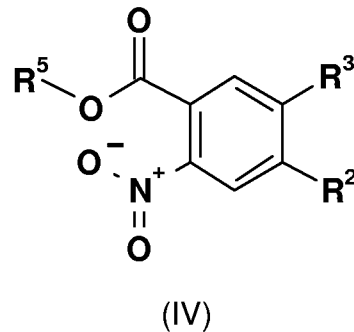
15



(II)

20

dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (IV)



5

worin R^2 , R^3 und R^5 die angegebene Bedeutung haben können,
in Anwesenheit eines Hydrierkatalysators mit Wasserstoff hydriert wird.

4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 3, wobei als Hydrierkatalysator
10 Pd/C oder Raney-Nickel verwendet wird.

5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass
die Menge an zugesetztem Hydrier-Katalysator in einem Bereich von 0.1 bis 10
Gewichts-%, bezogen auf die eingesetzte Verbindung der Formel (IV) liegt.

15

6) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die
Reaktionstemperatur in einem Bereich von 20 °C bis 60 °C liegt.

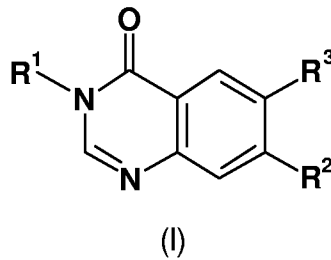
7) Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass
20 der Wasserstoffdruck 1 bar bis 100 bar beträgt.

8) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin
 R^1 Benzyl bedeutet.

25 9) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, worin

R^2 , R^3 unabhängig voneinander OH oder OMe bedeuten.

10) Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I),



worin

R^1 - R^3 die angegebenen Bedeutungen haben können,
wobei

10 R^3 nicht OH bedeuten kann, wenn

R^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl-, Methoxymethyl-, Benzyloxymethyl-, (2-Methoxyethyl)oxymethyl-, (2-Trimethylsilylethyl)oxymethyl- und Pivaloyloxymethyl-, bedeutet,

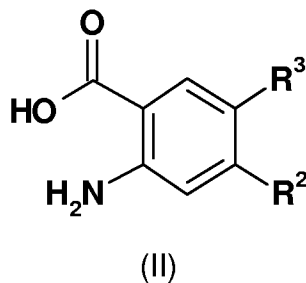
15

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze,

bedeuten,

20

11) Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (II),



worin R^1 bis R^3 die angegebenen Bedeutungen aufweisen können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/91 C07C229/64		
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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/108669 A (ALLERGAN, INC; OLD, DAVID, W; DINH, THANG, D; BURK, ROBERT, M) 16 December 2004 (2004-12-16) cited in the application Schema Seite 14.examples II,IV -----	1-11
X	WANG, LIMIN ET AL: "Yb(OTf) ₃ -catalyzed one-pot synthesis of quinazolin-4(3H)-ones from anthranilic acid, amines and ortho esters (or formic acid) in solvent-free conditions" SYNTHESIS, (8), 1241-1247 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 2003, XP002353932 cited in the application Schema 3.example 19 ----- -/--	2,10,11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 5 September 2006		Date of mailing of the international search report 13/09/2006
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 Von Daacke, A

Continuation of Box II.2**Claims: --**

The early stages of the search yielded a very large number of documents which are important for assessing novelty. This number is so large that it is not possible to identify which parts of claim 11 define the subject matter for which protection might justifiably be sought (PCT Article 6). Anthranilic acid, for example, already falls under said claim. Furthermore, all possible hydroxy compounds are already known. In fact, far more than 450 structures were found that are potentially prejudicial to novelty.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/063127

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/026151 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 24 March 2005 (2005-03-24) Seite 136, Zeile 8. -----	10
X	WO 99/10349 A (ZENECA LIMITED; ZENECA-PHARMA S.A; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS, ANDRE) 4 March 1999 (1999-03-04) Seite 81, Zeilen 23,24. Seite 84, Zeilen 20,21. Seite 85, Zeilen 7,8. page 44 -----	10
A	Seite 78, Zeile 11. page 42, line 23 - page 44, line 25 -----	1-3,10
X	WO 97/42187 A (ZENECA LIMITED; ZENECA PHARMA S.A; THOMAS, ANDREW, PETER; HENNEQUIN, L) 13 November 1997 (1997-11-13) Seite 93, Zeilen 19,20. -----	10
A	Seite 129, Zeilen 17,18. page 40, line 20 - page 42, line 9 -----	1-3,10
A	DATABASE BEILSTEIN 26 April 2005 (2005-04-26), DAS, B. ET AL.: XP002353933 Database accession no. 9854108 abstract -----	2
X	DATABASE BEILSTEIN 12 February 1993 (1993-02-12), LEMAHIEU, R.A. ET AL.: XP002353934 Database accession no. 5660206 abstract -----	11
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISMAIL, ABD EL-HAMID ET AL: "Synthesis of N1- and N3-quinazolin-(3H)-4-thione non-nucleosides" XP002353935 retrieved from STN Database accession no. 2003:960361 abstract & SULFUR LETTERS , 26(4), 163-169 CODEN: SULED2; ISSN: 0278-6117, 2003, -----	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/063127

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004108669	A	16-12-2004	AU 2004245490 A1	16-12-2004
			BR PI0410920 A	27-06-2006
			CA 2528006 A1	16-12-2004
			EP 1631544 A1	08-03-2006
			US 6734201 B1	11-05-2004
			US 6812240 B1	02-11-2004
WO 2005026151	A	24-03-2005	AU 2004272350 A1	24-03-2005
			CA 2539022 A1	24-03-2005
			MX PA06002963 A	14-06-2006
WO 9910349	A	04-03-1999	AU 8816298 A	16-03-1999
			JP 2001514182 T	11-09-2001
			US 6294532 B1	25-09-2001
WO 9742187	A	13-11-1997	AU 2647597 A	26-11-1997
			DE 69723446 D1	14-08-2003
			DE 69723446 T2	13-05-2004
			JP 2000510115 T	08-08-2000
			US 6265411 B1	24-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/063127

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D239/91 C07C229/64		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes 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, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/108669 A (ALLERGAN, INC; OLD, DAVID, W; DINH, THANG, D; BURK, ROBERT, M) 16. Dezember 2004 (2004-12-16) in der Anmeldung erwähnt Schema Seite 14.Beispiele II,IV -----	1-11
X	WANG, LIMIN ET AL: "Yb(OTf) ₃ -catalyzed one-pot synthesis of quinazolin-4(3H)-ones from anthranilic acid, amines and ortho esters (or formic acid) in solvent-free conditions" SYNTHESIS, (8), 1241-1247 CODEN: SYNTBF; ISSN: 0039-7881, 2003, XP002353932 in der Anmeldung erwähnt Schema 3.Beispiel 19 ----- -/--	2,10,11
<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 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	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
5. September 2006	13/09/2006	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2230 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, A	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/063127

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/026151 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 24. März 2005 (2005-03-24) Seite 136, Zeile 8. -----	10
X	WO 99/10349 A (ZENECA LIMITED; ZENECA-PHARMA S.A; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS, ANDRE) 4. März 1999 (1999-03-04) Seite 81, Zeilen 23,24. Seite 84, Zeilen 20,21. Seite 85, Zeilen 7,8. Seite 44	10
A	Seite 78, Zeile 11. Seite 42, Zeile 23 - Seite 44, Zeile 25 -----	1-3,10
X	WO 97/42187 A (ZENECA LIMITED; ZENECA PHARMA S.A; THOMAS, ANDREW, PETER; HENNEQUIN, L) 13. November 1997 (1997-11-13) Seite 93, Zeilen 19,20.	10
A	Seite 129, Zeilen 17,18. Seite 40, Zeile 20 - Seite 42, Zeile 9 -----	1-3,10
A	DATABASE BEILSTEIN 26. April 2005 (2005-04-26), DAS, B. ET AL.: XP002353933 Database accession no. 9854108 Zusammenfassung -----	2
X	DATABASE BEILSTEIN 12. Februar 1993 (1993-02-12), LEMAHIEU, R.A. ET AL.: XP002353934 Database accession no. 5660206 Zusammenfassung -----	11
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISMAIL, ABD EL-HAMID ET AL: "Synthesis of N1- and N3-quinazolin-(3H)-4-thione non-nucleosides" XP002353935 gefunden im STN Database accession no. 2003:960361 Zusammenfassung & SULFUR LETTERS , 26(4), 163-169 CODEN: SULED2; ISSN: 0278-6117, 2003, -----	10

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: -

In der Anfangsphase der Recherche wurde eine sehr große Anzahl von Dokumenten gefunden, welche für die Beurteilung der Neuheit von Bedeutung sind. Es wurden so viele Dokumente gefunden, dass es unmöglich ist zu bestimmen, welche Teile des Anspruchs II den Gegenstand definieren, für den ein Schutzanspruch gerechtfertigt wäre (Artikel 6 PCT). Beispielsweise fällt bereits Anthranilsäure unter diesen Anspruch. Weiterhin sind alle denkbaren Hydroxyverbindungen bereits bekannt. Tatsächlich würden weit über 450 potenziell neuheitsschädliche Strukturen gefunden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

Feld 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 Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die 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
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

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

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren 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 eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren 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 Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/063127

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004108669 A	16-12-2004	AU 2004245490 A1	16-12-2004
		BR PI0410920 A	27-06-2006
		CA 2528006 A1	16-12-2004
		EP 1631544 A1	08-03-2006
		US 6734201 B1	11-05-2004
		US 6812240 B1	02-11-2004
WO 2005026151 A	24-03-2005	AU 2004272350 A1	24-03-2005
		CA 2539022 A1	24-03-2005
		MX PA06002963 A	14-06-2006
WO 9910349 A	04-03-1999	AU 8816298 A	16-03-1999
		JP 2001514182 T	11-09-2001
		US 6294532 B1	25-09-2001
WO 9742187 A	13-11-1997	AU 2647597 A	26-11-1997
		DE 69723446 D1	14-08-2003
		DE 69723446 T2	13-05-2004
		JP 2000510115 T	08-08-2000
		US 6265411 B1	24-07-2001