

(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
24. Oktober 2019 (24.10.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/201842 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 317/72 (2006.01) C07C 231/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2019/059641

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. April 2019 (15.04.2019)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

18167708.9 17. April 2018 (17.04.2018) EP

(71) Anmelder: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen
(DE).

(72) Erfinder: **SCHNATTERER, Albert**; Haberstr. 75, 51373
Leverkusen (DE). **DOCKNER, Michael**; Mozartstr. 2,
50674 Köln (DE). **BRÜCHNER, Peter**; Rembertstr 86,
47809 Krefeld (DE). **HIMMLER, Thomas**; Schoene Aus-
sicht 1 b, 51519 Odenthal (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, NRW,
40789 Monheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: METHOD FOR PREPARING ESTERS OF N-ACYLATED AMINO ACIDS WITH ACID-LABILE KETONE PROTECTIVE GROUP FUNCTIONS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ESTERN N-ACYLIERTER AMINOSÄUREN MIT SÄURELABILEN KETO-SCHUTZGRUPPENFUNKTIONEN

(57) Abstract: The present invention relates to a new method for the esterification of N-acylated amino acids containing an acid-labile ketone protective group under alkaline conditions without the use of a polar aprotic solvent, by esterifying the N-acylated amino acid prepared in situ with an acid-labile ketone protective group using an alkyl halide or a mono- or dialkyl ester of sulphuric acid.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Veresterung von N-acylierten Aminosäuren, die eine säurelabile Keto-Schutzgruppe enthalten, unter alkalischen Bedingungen ohne Verwendung eines polar-aprotischen Lösungsmittels, indem die in situ hergestellte, N-acylierte Aminosäure mit säurelabiler Keto-Schutzgruppe mithilfe eines Alkylhalogenids oder eines Mono- oder Dialkyl-esters der Schwefelsäure verestert wird.



WO 2019/201842 A1

Verfahren zur Herstellung von Estern N-acylierter Aminosäuren mit säurelabilen Keto-Schutzgruppenfunktionen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Estern N-acylierter Aminosäuren aus N-acylierten Aminosäuren, die eine säurelabile Keto-Schutzgruppe enthalten, und leicht zugänglichen organischen Alkylierungsreagenzien. Die Ester N-acylierter Aminosäuren dienen als Vorstufen zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln mit insektizider, akarizider oder herbizider Wirkung (beispielsweise WO 06/089633).

Es ist bereits bekannt geworden, dass Aminosäuren mit Alkoholen in Gegenwart von Chlorwasserstoff zu den entsprechenden Aminosäureestern reagieren (*Houben-Weyl*, XI/2, S. 355 ff). Diese allgemeine Herstellmethode versagt jedoch, sobald die Aminosäuren säurelabile Schutzgruppen enthalten, die unter diesen Reaktionsbedingungen abgespalten werden.

In solchen Fällen findet die ebenfalls bereits bekannt gewordene Methode Anwendung, nach der Aminosäuren in einem polar-aprotischen Lösungsmittel mithilfe eines Alkylierungsreagenzes in Gegenwart einer Base verestert werden. So verwenden z. B. Dhavale et al. (*RSC Advances* **5**, 81165 (2015)) Methyljodid als Alkylierungsreagenz, Kaliumhydrogencarbonat als Base und N,N-Dimethylformamid (DMF) als Lösemittel zur Herstellung des Methylesters der (1,2-O-Isopropyliden-3-O-tosyl-5-deoxy-5-C(S)-(2(5-oxo-pyrolidin))- α -D-gluco-hexofurano)-uronsäure. Statt Kaliumhydrogencarbonat ist nach WO 02/055481 und US005770732 auch der Gebrauch von Kaliumcarbonat üblich. Meienhofer et al. (*J. Org. Chem.* **42**, 1286 (1977)) beschreiben die Verwendung des sehr teuren Cäsiumcarbonats als Base.

Die Beispiele aus der Literatur zeigen, dass sich die Anwendung dieser Veresterungsmethoden auf die Verwendung eines polar-aprotischen Lösungsmittels und einer schwachen Base beschränkt. Die Verwendung typischer polar-aprotischer Lösungsmittel wie beispielsweise DMF oder N,N-Dimethylacetamid (DMAC) hat aber den Nachteil, dass sich diese Lösungsmittel häufig nur unter Anwendung aufwendiger Methoden zurückgewinnen lassen, was wegen ihres relativ hohen Preises aus ökonomischen Gründen jedoch wünschenswert ist.

Es ist ebenfalls bereits bekannt geworden, die im Vergleich zu Kaliumhydrogencarbonat und Kaliumcarbonat stärkere Base Kaliumhydroxid einzusetzen. Hierbei wird nach Creighton et al. (*J. Am. Chem. Soc.* **121**, 6786 (1999)) jedoch nicht nur der Sauerstoff der Carboxylgruppe, sondern auch der hier durch eine tert-Butyloxycarbonyl-Gruppe (Boc) geschützte Stickstoff der Aminosäure alkyliert.

Weiterhin kann die in Lehrbüchern der Organischen Chemie (z. B. *J. March, Advanced organic chemistry*, 3. Auflage, John Wiley & Sons 1985, S. 354, ISBN 0-471-85472-7) beschriebene Methode zur Veresterung von Carbonsäuren mit Diazoalkan auf Aminosäuren übertragen werden, wie unter anderem aus US20100120727 bekannt geworden ist. Doch aus sicherheitstechnischen und ökonomischen

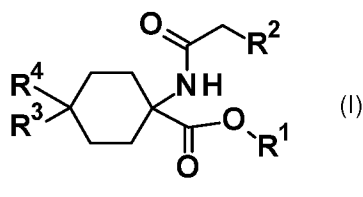
- 2 -

Gründen werden Diazoalkane im Wesentlichen nur im Laborbereich eingesetzt und kommen für eine technische Anwendung im großen Maßstab kaum in Frage.

Es bestand demnach weiterhin Bedarf, ein breiter anwendbares, sicheres und ökonomisches technisches Verfahren zur Herstellung von Estern N-acylierter Aminosäuren, die säurelabile Keto-Schutzgruppen tragen, zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Veresterung von N-acylierten Aminosäuren, die eine säurelabile Keto-Schutzgruppe enthalten, unter alkalischen Bedingungen ohne Verwendung eines polar-aprotischen Lösungsmittels gelingt, indem die in situ hergestellte N-acylierte Aminosäure mit säurelabiler Keto-Schutzgruppe mithilfe eines Alkylhalogenids oder eines Mono- oder Dialkyl-esters der Schwefelsäure verestert wird.

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

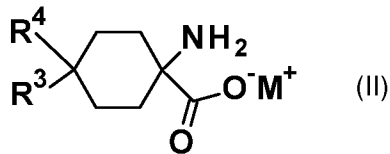


in der

- 15 R^1 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,
- R^2 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiertes Phenyl steht,
- R^3 und R^4 unabhängig voneinander für einen Rest OR^5 oder SR^5 stehen oder gemeinsam für einen Rest $-O(CHR^6)_nO-$ oder gemeinsam für einen Rest $=NR^7$ stehen,
- 20 wobei
- R^5 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl steht,
- R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl steht,
- n für 2 oder 3 steht,
- R^7 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 4-Methoxybenzyl steht,
- 25

- 3 -

dadurch gekennzeichnet, dass man in einem ersten Schritt (1) Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (II)



in der

5 M für Natrium, Kalium oder eine Gruppe NR^8_4 steht,

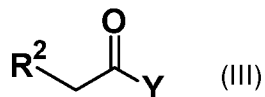
wobei

R^8 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ steht,

und

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Carbonsäurehalogeniden der allgemeinen Formel (III)

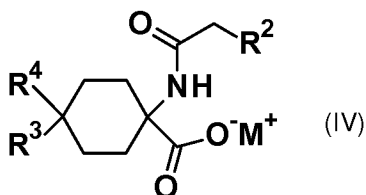


in der

Y für Fluor, Chlor oder Brom steht und

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

15 zu N-acylierten Aminosäuresalzen der allgemeinen Formel (IV)



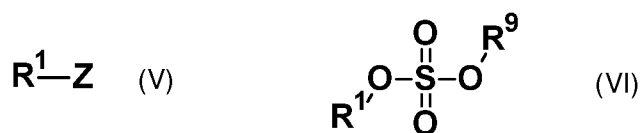
in der

M, R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

- 4 -

in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, umgesetzt und im Anschluss daran in einem zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens die N-acylierten Aminosäuren der allgemeinen Formel (IV) mit einem Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel (V) oder (VI) in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt.

Als Alkylierungsreagenzien finden Alkylhalogenide der allgemeinen Formel (V) oder Schwefelsäuredi- oder -monoester oder Salze der Schwefelsäuremonoester der allgemeinen Formel (VI) Verwendung



in denen

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

Z für Chlor, Brom oder Iod steht

und

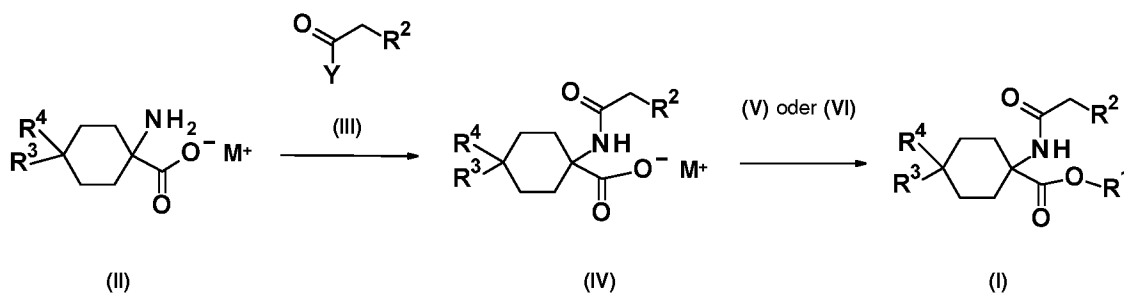
R^9 für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder den Rest R^1 steht.

Die Verbindungen der Formel (II) und (III) sind entweder kommerziell erhältlich oder nach bekannten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der Formeln (V) und (VI) sind kommerziell erhältlich.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch das Schema 1 veranschaulicht.

Schema 1



Bevorzugt ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

- 5 -

wobei

- R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder Benzyl steht,
- R^2 für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiertes Phenyl steht,
- 5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander für einen Rest OR^5 oder gemeinsam für einen Rest $-O(CHR^6)_nO-$ oder gemeinsam für einen Rest $=NR^7$ stehen,
- R^5 für geradkettiges $C_1 - C_6$ -Alkyl steht,
- R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl steht,
- n für 2 oder 3 steht,
- 10 R^7 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 4-Methoxybenzyl steht,
- M für Natrium oder Kalium steht,
- Y für Fluor oder Chlor steht,
- Z für Chlor, Brom oder Iod steht,
- 15 R^9 für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder den Rest R^1 steht.

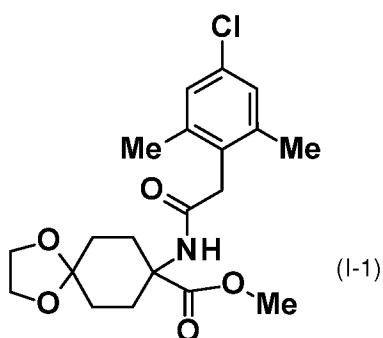
Besonders bevorzugt ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

wobei

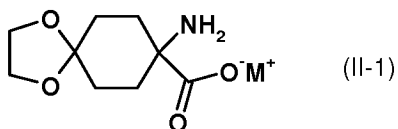
- R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht,
- R^2 für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl oder Chlor substituiertes Phenyl steht,
- 20 R^3 und R^4 für einen Rest OR^5 oder gemeinsam für einen Rest $-O(CH_2)_2O-$ stehen,
- R^5 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht,
- M für Natrium oder Kalium steht,
- Y für Chlor steht,
- Z für Brom oder Iod steht,
- 25 R^9 für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder den Rest R^1 steht.

- 6 -

Hervorgehoben ist das Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I-1),



dadurch gekennzeichnet, dass man in einem ersten Schritt (1) das Aminosäuresalz der allgemeinen Formel (II-1)

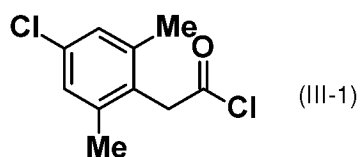


5

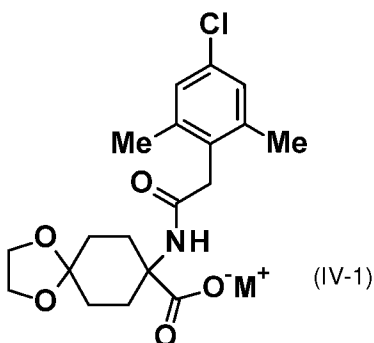
in der

M für Natrium oder Kalium steht,

mit dem Carbonsäurehalogenid der Formel (III-1)



10 zu N-acylierten Aminosäuresalzen der allgemeinen Formel (IV-1)



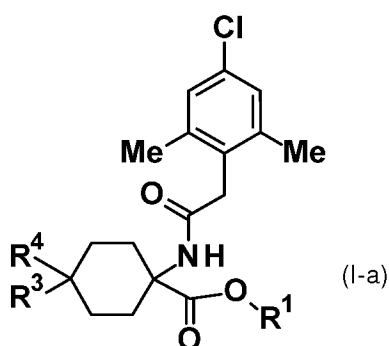
in der

- 7 -

M für Natrium oder Kalium steht,

in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, umgesetzt und im Anschluss daran in einem zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens die N-acylierten Aminosäuren der allgemeinen Formel (IV-1) mit Dimethylsulfat (Verbindung der Formel (VI-1), in welcher R¹ und R⁹ für Methyl stehen) in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, zu der Verbindung der Formel (I-1) umsetzt.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a)



10 in der

R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder Benzyl steht,

und

R³ und R⁴ für einen Rest OR⁵ oder gemeinsam für einen Rest -O(CH₂)₂O- stehen,

wobei

15 R⁵ für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht,

wobei wenn R¹ für Methyl steht, dann steht R⁵ nicht für Methyl,

wobei wenn R¹ für Methyl steht, dann stehen R³ und R⁴ nicht gemeinsam für einen Rest -O(CH₂)₂O-.

Bevorzugt sind neue Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a), in der

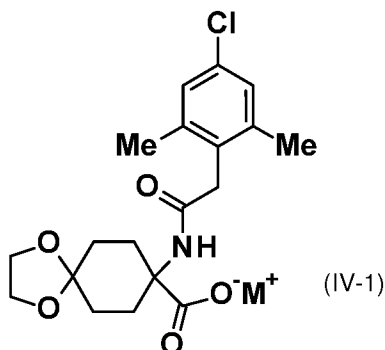
R¹ für Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht

20 und

R³ und R⁴ gemeinsam für einen Rest -O(CH₂)₂O- stehen.

- 8 -

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-1)



in der

5 M für Natrium oder Kalium steht.

Im Folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert:

Im Einzelnen wird im erfindungsgemäßen Verfahren so vorgegangen, dass man im ersten Schritt (1) zunächst Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (II) in Wasser oder einer wässrigen Lösung einer Base löst oder diese Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (II) erzeugt, indem man die
 10 entsprechenden freien Aminosäuren oder Salze der Aminosäuren mit Säuren wie beispielsweise Hydrochloride, Sulfate oder Hydrosulfate, in einer wässrigen Lösung einer Base löst.

Als Basen kommen beispielsweise in Betracht Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder Gemische dieser Basen. Bevorzugt verwendet man Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid
 15 oder Gemische dieser Basen.

Die Menge an Base wird so gewählt, dass ein pH-Wert von 8 bis 14 eingestellt wird. Bevorzugt stellt man einen pH-Wert 10,5 bis 12,5 ein.

Gegebenenfalls kann es notwendig sein, den pH-Wert durch nachträgliche Zugabe einer anorganischen
 20 Säure auf den gewünschten Bereich einzustellen. Als anorganische Säuren werden Salzsäure oder Schwefelsäure, bevorzugt Salzsäure verwendet

Anschließend wird in diesem ersten Schritt (1) des erfindungsgemäßen Verfahrens die wässrige Lösung der Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (II) mit einem Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel (III) zu einem N-acylierten Aminosäuresalz der allgemeinen Formel (IV) umgesetzt.

Die Menge an Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel (III) beträgt dabei 0,9 bis 1,5 Moläquivalente, bezogen auf das Aminosäuresalz der allgemeinen Formel (II). Bevorzugt setzt man 1,0 bis 1,25 Moläquivalente ein.

Das Carbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel (III) wird entweder ohne Verwendung eines Lösungsmittels in flüssiger Form oder als Lösung in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel zugegeben. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Betracht Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, 1,2-Dichlorbenzol, Anisol, Cyclohexan, Methyl-cyclohexan, Pentan, Heptan, Isooctan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Bevorzugt verwendet man Toluol, o-Xylol, m-Xylol, p-Xylol, Mesitylen, Chlorbenzol, Anisol, Methyl-cyclohexan, Heptan, Isooctan oder Gemische dieser Lösungsmittel. Besonders bevorzugt verwendet man Toluol.

Falls zur Aufrechterhaltung des gewünschten pH-Wertes erforderlich, wird gleichzeitig zu der Dosierung des Carbonsäurehalogenids der allgemeinen Formel (III) weitere wässrige Basenlösung dosiert. Dabei wird entweder die zum Carbonsäurehalogenid äquimolare Menge an Base parallel dosiert, oder die Reaktion wird unter pH-Kontrolle durchgeführt und die Dosierung der Base entsprechend angepasst.

Der erste Schritt (1) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird beispielsweise bei einer Temperatur zwischen 0 und 100°C, bevorzugt zwischen 10 und 70°C durchgeführt.

Die N-acylierten Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (IV) können isoliert werden oder man setzt die wässrigen Lösungen der N-acylierten Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (IV) ohne Aufarbeitung in den zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens ein. Bevorzugt setzt man die wässrigen Lösungen ohne weitere Aufarbeitung ein.

Sollen die N-acylierten Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (IV) isoliert werden, kann dies beispielsweise durch Einengen der wässrigen Lösungen im Vakuum erfolgen. Eine Methode des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Isolierung der N-acylierten Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (IV) besteht darin, die Kationenkonzentration (Natrium oder Kalium) in der Lösung durch Zugabe von beispielsweise Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumchlorid, Natriumsulfat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumchlorid oder Kaliumsulfat zu erhöhen. Dadurch kommt es entweder zu der Ausbildung einer zweiten wässrigen Phase, die das N-acylierte Aminosäuresalz enthält, oder das N-acylierte Aminosäuresalz fällt aus und kann abfiltriert werden.

Im zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die N-acylierten Aminosäuresalze der allgemeinen Formel (IV) mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (V) oder (VI) zu den Aminosäureestern der allgemeinen Formel (I) umgesetzt. Bevorzugt verwendet man Dimethylsulfat als Alkylierungsmittel.

- 10 -

Das Alkylierungsmittel wird in Mengen von 1 bis 5 Moläquivalenten, bezogen auf das N-acylierte Aminosäuresalz der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt. Bevorzugt verwendet man 1,5 bis 2,5 Moläquivalente.

5 Während der Dosierung des Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel (V) oder (VI) wird durch gleichzeitige Zugabe einer Base der pH-Wert der Reaktionsmischung zwischen 8 bis 14, bevorzugt zwischen 8 bis 12,5 gehalten.

Als Basen kommen beispielsweise in Betracht Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder Gemische dieser Basen. Bevorzugt verwendet man Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder Gemische dieser Basen.

15 Die Reaktionstemperatur im zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann in weiten Grenzen variiert werden. Man wird die Reaktionstemperatur einerseits möglichst hoch wählen, um eine schnelle und vollständige Umsetzung zu erreichen. Andererseits wird man die Reaktionstemperatur so niedrig wählen, dass eine alkalische Verseifung des gebildeten N-acylierten Aminosäureesters der allgemeinen Formel (I) möglichst nicht stattfindet. Dementsprechend hängt die Reaktionstemperatur auch vom gewählten pH-Wert im zweiten Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens ab. Sie liegt typischerweise zwischen 0 und 120°C, bevorzugt zwischen 15 und 90°C.

20 Der zweite Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann sowohl ohne als auch in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchgeführt werden. Bevorzugt führt man die Reaktion unter Zusatz eines Phasentransferkatalysators durch.

Die Menge an Phasentransferkatalysator liegt typischerweise zwischen 0,01 und 0,2 Moläquivalenten, bevorzugt zwischen 0,08 und 0,12 Moläquivalenten.

25 Als typische Phasentransferkatalysatoren seien beispielhaft genannt: Tri-n-butyl-n-tetradecylphosphoniumchlorid, Tetraphenylphosphoniumbromid, Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Tetraoctylammoniumchlorid oder Tetradecylammoniumchlorid oder Gemische solcher Tetra-alkyl-ammoniumsalze wie beispielsweise Aliquat336.

Bevorzugt verwendet man Tri-n-butyl-n-tetradecylphosphoniumchlorid, Tetraoctylammoniumchlorid wie beispielsweise Aliquat 336, Tetradecylammoniumchlorid oder Gemische dieser Tetra-alkylammoniumsalze. Besonders bevorzugt verwendet man Aliquat 336.

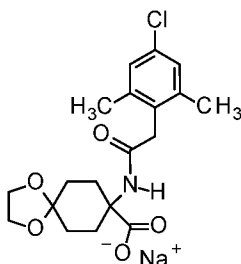
Der zweite Schritt (2) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann außer bei Normaldruck auch sowohl bei vermindertem als auch erhöhtem Druck durchgeführt werden.

Die Wahl der Aufarbeitungsmethode wird durch die Eigenschaften des hergestellten Aminosäureesters bestimmt.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert ohne durch sie eingeschränkt zu sein.

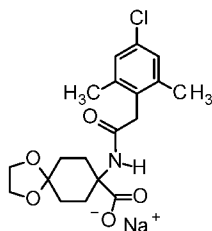
Beispiele

Beispiel 1: Natrium-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



- 5 In einem 600 mL-Reaktionsgefäß mit Überkopfrührer, pH-Elektrode und Dosiereinrichtung wird eine Lösung von 47,3 g Natrium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat einer Reinheit von 70,8% (entspricht 150 mMol; der Rest ist im Wesentlichen Natriumcarbonat und Natriumhydroxid) in 108 mL Wasser vorgelegt. Der pH-Wert der leicht trüben Lösung liegt bei 12,9. Man kühlt auf 10°C und stellt durch Zugabe von 10%iger Salzsäure den pH-Wert auf 11,8. Anschließend dosiert man innerhalb einer
- 10 Stunde eine Lösung von 36,5 g [168 mMol] (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 23 mL Toluol zu. Gleichzeitig werden 25,1 g 32%ige Natronlauge [201 mMol NaOH] so zudosiert, dass der pH-Wert konstant bei 11,8 bleibt. Nach erfolgter Dosierung rührt man noch für eine Stunde bei 10°C, lässt auf Raumtemperatur kommen und trennt die Phasen. Man erhält 220 g trübe gelbe Lösung, die ohne weitere Aufarbeitung in den nächsten Schritt eingesetzt werden kann. Eine HPLC-Analyse (sauer) zeigt einen
- 15 Anteil von 75,4% 8-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (neben 24,0% 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl-essigsäure und 0,1% Toluol).

Beispiel 2: Natrium-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



- 20 In einem 100 mL-Reaktionsgefäß mit Überkopfrührer, pH-Elektrode und Dosiereinrichtung wird eine Lösung von 18,92 g Natrium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat einer Reinheit von 70,8% (entspricht 60 mMol; der Rest ist im Wesentlichen Natriumcarbonat und Natriumhydroxid) in 43 mL Wasser vorgelegt. Man kühlt auf 10°C und stellt durch Zugabe von 10%iger Salzsäure den pH-Wert auf 11,8. Anschließend dosiert man innerhalb einer Stunde eine Lösung von 14,33 g [66 mMol] (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 7,5 mL Toluol zu. Gleichzeitig werden 23,6 g 32%ige Natronlauge
- 25

- 13 -

[188 mMol NaOH] so zudosiert, dass der pH-Wert konstant bei 11,8 bleibt. Nach erfolgter Dosierung rührt man noch für eine Stunde bei 10°C, lässt auf Raumtemperatur kommen und trennt die Phasen. Eine Drittel der wässrigen Phase wird bei Raumtemperatur mit 9,1 g 32%iger Natronlauge versetzt, wodurch ein Feststoff ausfällt. Dieser Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Es resultieren 1,8 g gelblicher Feststoff, der nach quantitativer ¹H-NMR-Analyse zu 69,2% aus der Titelverbindung besteht.

HPLC-Analyse (sauer): 82,6% 8-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (neben 14,1% 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl-essigsäure).

Ionenchromatographie: 7,26% Natrium (theoretischer Wert. 5,7%)

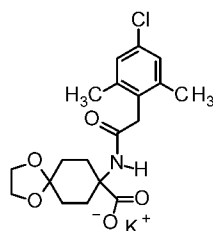
¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ = 1,6 -1,7 (m; 2H). 1,73 - 1,8 (m; 2H), 1,9 - 2 (m; 2H), 2,05 -2,13 (m; 2H), 2,3 (s; 6H), 3,7 (s; 2H), 4,03 (s; 4H), 7,12 (s; 2H) ppm.

Aus dem Filtrat fällt weiterer Feststoff aus. Nach Trocknen erhält man 3,4 g Feststoff, der nach quantitativer ¹H-NMR-Analyse zu 67,3% aus der Titelverbindung besteht.

Beide Anteile Feststoff summieren sich zu einer Ausbeute von 44% der Theorie (hochgerechnet für den gesamten Ansatz).

Ein zweites Drittel der wässrigen Phase wird bei 50°C mit 9,1 g 32%iger Natronlauge versetzt, wodurch ein Feststoff ausfällt. Man rührt 15 Minuten bei 50°C, lässt auf Raumtemperatur abkühlen und rührt weitere 30 Minuten. Der Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Es resultieren 9,1 g gelblicher Feststoff, der nach quantitativer ¹H-NMR-Analyse zu 67,8% aus der Titelverbindung besteht, womit sich eine Ausbeute von 76,5% der Theorie ergibt (hochgerechnet für den gesamten Ansatz).

Beispiel 3: Kalium-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



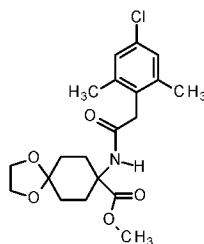
In einem 100 mL-Reaktionsgefäß mit Überkopfrührer, pH-Elektrode und Dosiereinrichtung wird eine Lösung von 18,84 g Kalium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat einer Reinheit von 76,2% (entspricht 60 mMol; der Rest ist im Wesentlichen Kaliumcarbonat und Kaliumhydroxid) in 43 mL Wasser vorgelegt. Man kühlt auf 10°C und stellt durch Zugabe von 10%iger Salzsäure den pH-Wert auf 11,8. Anschließend dosiert man innerhalb einer Stunde eine Lösung von 14,33 g [66 mMol] (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 6,5 mL Toluol zu. Gleichzeitig werden 22,9 g 45%ige Kalilauge

- 14 -

[184 mMol KOH] so zudosiert, dass der pH-Wert konstant bei 11,8 bleibt. Nach erfolgter Dosierung rührt man noch für eine Stunde bei 10°C, lässt auf Raumtemperatur kommen und trennt die Phasen. Eine Hälfte der wässrigen Phase wird mit 13,7 g 45%iger Kalilauge versetzt, wodurch sich zwei Phasen bilden. Man trennt die Phasen und engt die untere Phase (24,7 g) im Vakuum ein. Es resultieren 15,7 g gelblicher Feststoff, der nach quantitativer ¹H-NMR-Analyse zu 67,7% aus der Titelverbindung besteht, womit sich eine Ausbeute von 84,4% der Theorie ergibt (hochgerechnet für den gesamten Ansatz). HPLC-Analyse (sauer): 77,9% 8-[2-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (neben 12,4% 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl-essigsäure und 9,3% Toluol). Ionenchromatographie: 11,6% Kalium (theoretischer Wert. 9,3%).

¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ = 1,5 -1,6 (m; 2H). 1,65 - 1,7 (m; 2H), 1,8 - 1,9 (m; 2H), 1,95 -2 (m; 2H), 2,22 (s; 6H), 3,67 (s; 2H), 4 (s; 4H), 7,09 (s; 2H) ppm.

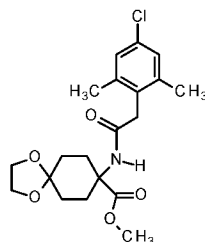
Beispiel 4: Methyl-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



In einem 1000 mL-Reaktionsgefäß mit Überkopfrührer, pH-Elektrode, Strömungsbrecher und Dosiereinrichtung werden 310,0 g [0,486 mol] einer 16,6%igen Lösung von Natriumcarbonat in Wasser, 15,4 g Wasser und 110,4 g [0,371 mol] Natrium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat mit einer Reinheit von 75,0% (der Rest ist im Wesentlichen Natriumcarbonat und Natriumhydroxid) bei Raumtemperatur vorgelegt. Der pH-Wert der Suspension liegt bei 13,9. Bei 20°C stellt man durch Zugabe von 37,8 g einer 18,8%igen Salzsäure den pH-Wert auf 11,8. Anschließend dosiert man in dreieinhalb Stunden eine Lösung von 88,8 g [0,409 mol] (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 67,6 g Toluol zu. Nach erfolgter Dosierung rührt man noch eine Stunde bei 20°C, gibt 166,1 g Toluol zu und erwärmt die Reaktionsmischung auf 80°C. Bei 80°C werden 3,1 g [0,007 mol, Reinheit 99%] Methyl- tri-n-octylammoniumchlorid (Aliquat 336) zugegeben und anschließend in zwei Stunden 136,1 g [1,074 mol, Reinheit 99,5%] Dimethylsulfat zudosiert. Vor dem Abkühlen auf 20°C wird noch eine halbe Stunde bei 80°C nachgerührt. Schließlich wird das während der Dimethylsulfatdosierung ausgefallene Produkt abfiltriert und der Nutschkuchen zweimal mit jeweils 458 g Wasser und zweimal mit jeweils 176 g Toluol gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 115,6 g [0,285 mol] Methyl-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat in einer Reinheit von 97,6% (HPLC, externer Standard). Dies entspricht einer Ausbeute von 77%.

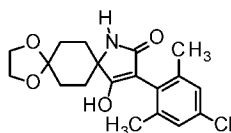
- 15 -

Beispiel 5: Methyl-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat



In einem 1000 mL-Reaktionsgefäß mit Überkopfrührer, pH-Elektrode und Dosiereinrichtung wird eine Lösung von 159,5 g [0,600 mol] Natrium-8-amino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat einer Reinheit von 80,4% (der Rest ist im Wesentlichen Natriumcarbonat und Natriumhydroxid) in 441,8 g Wasser vorgelegt. Der pH-Wert der leicht trüben Lösung liegt bei 13,3. Man kühlt auf 10°C und stellt durch Zugabe von 8,2 g einer 31%igen Salzsäure den pH-Wert auf 11,8. Anschließend dosiert man in zweieinhalb Stunden eine Lösung von 130,0 g [0,599 mol] (4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)acetylchlorid in 113,4 Toluol zu. Gleichzeitig werden 86,9 g [0,695 mol NaOH] 32%ige Natronlauge so zudosiert, dass der pH-Wert konstant bei 11,8 bleibt. Nach erfolgter Dosierung rührt man noch für eine Stunde bei 10°C und hält dabei durch weitere Zugabe von 32%iger Natronlauge den pH bei 11,8. Die Reaktionsmischung wird auf 20°C erwärmt. Bei 20°C gibt man 24,6 g [0,060 mol, Reinheit 99%] Methyl- tri-n-octylammoniumchlorid zu und dosiert in eineinhalb Stunden 153,0 g Dimethylsulfat [1,201 mol, Reinheit 99,0%] zu. Parallel zur Dimethylsulfatdosierung werden 23,0 g [0,184 mol NaOH] 32%ige Natronlauge so zudosiert, dass der pH-Wert konstant bei 11,8 bleibt. Die Reaktionsmischung wird eineinhalb Stunden bei 20°C nachgerührt und dabei der pH durch weitere Zugabe von 32%iger Natronlauge bei 11,8 gehalten. In der Nachrührphase wird die Reaktionsmischung mit 146,1 g Toluol versetzt, um den sich bildenden Feststoff besser dispergieren zu können. Am Ende der Nachrührzeit wird der Feststoff abfiltriert und nacheinander mit 300 g Wasser und dreimal mit jeweils 150 g Toluol gewaschen. Nach dem Trocknen des Feststoffs erhält man 214,3 g [0,482 mol] des gewünschten Produkts in einer Reinheit von 89,1% (HPLC, externer Standard). Dies entspricht einer Ausbeute von 80%.

Beispiel 6: 11-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-12-hydroxy-1,4-dioxa-9-azadispiro[4.2.48.25]tetradec-11-en-10-on



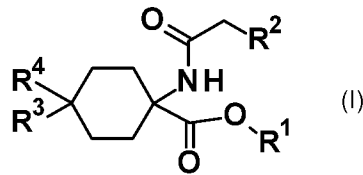
Man legt 4,9 g [12,37 mMol] Methyl-8-[2-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)acetamido]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat in 20 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid vor und gibt dann 5,57 g [30,9

- 16 -

5 mMol] einer 30%igen Lösung von NaOMe in Methanol zu. Das Reaktionsgemisch wird für drei Stunden auf 80°C erwärmt und das Methanol abdestilliert. Anschließend rührt man noch 16 Stunden bei 110°C. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur in eine Mischung aus 100 mL Wasser und 25 mL Eisessig eingerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,4 g hell-beigen Feststoff einer Reinheit nach HPLC-Analyse von 97,3%. Dies entspricht einer Ausbeute von 95% der Theorie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



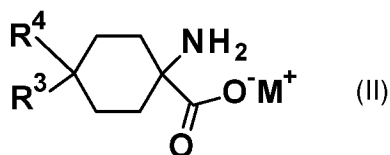
in welcher

- 5 R^1 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht,
- R^2 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl oder gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiertes Phenyl steht,
- 10 R^3 und R^4 unabhängig voneinander für einen Rest OR^5 oder SR^5 stehen oder gemeinsam für einen Rest $-O(CHR^6)_nO-$ oder gemeinsam für einen Rest $=NR^7$ stehen,

wobei

- R^5 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl steht,
- R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl steht,
- n für 2 oder 3 steht,
- 15 R^7 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 4-Methoxybenzyl steht,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher

- 20 M für Natrium, Kalium oder eine Gruppe NR^8_4 steht,
- wobei

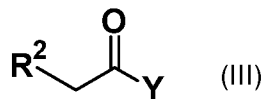
- 18 -

R^8 für Wasserstoff oder für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl steht

und

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (III)



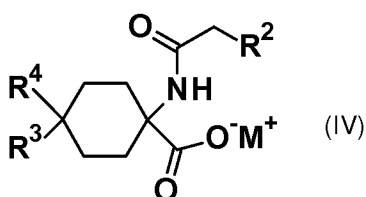
5

in welcher

Y für Fluor, Chlor oder Brom steht und

R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der Formel (IV)



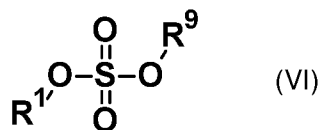
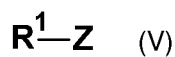
10

in welcher

M, R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, umgesetzt und im Anschluss daran die Verbindungen der Formel (IV) mit einem Alkylierungsreagenz der Formel (V) oder (VI)

15



in welchen

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

Z für Chlor, Brom oder Iod steht

- 19 -

und

 R^9 für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder den Rest R^1 steht,

in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, umgesetzt.

5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei

 R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder Benzyl steht, R^2 für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Chlor, Methoxy oder Ethoxy substituiertes Phenyl steht,

10 R^3 und R^4 unabhängig voneinander für einen Rest OR^5 oder gemeinsam für einen Rest $-O(CHR^6)_nO-$ oder gemeinsam für einen Rest $=NR^7$ stehen,

 R^5 für geradkettiges C_1 - C_6 -Alkyl steht, R^6 für Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Phenyl steht, n für 2 oder 3 steht,

15 R^7 für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 4-Methoxybenzyl steht,

 M für Natrium oder Kalium steht, Y für Fluor oder Chlor steht, Z für Chlor, Brom oder Iod steht, R^9 für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder den Rest R^1 steht.

20 3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei

 R^1 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht, R^2 für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl oder Chlor substituiertes Phenyl steht, R^3 und R^4 für einen Rest OR^5 oder gemeinsam für einen Rest $-O(CH_2)_2O-$ stehen, R^5 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht,

25 M für Natrium oder Kalium steht,

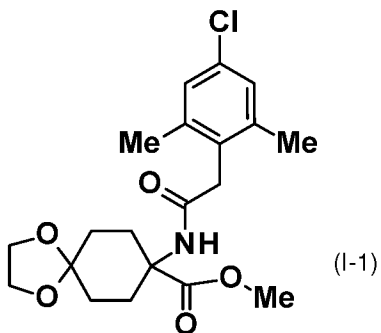
- 20 -

Y für Chlor steht,

Z für Brom oder Iod steht,

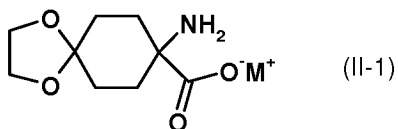
R⁹ für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder den Rest R¹ steht.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I-1)



5

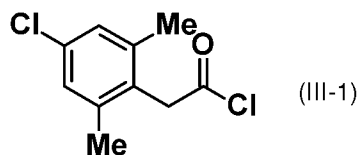
dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (II-1)



in welcher

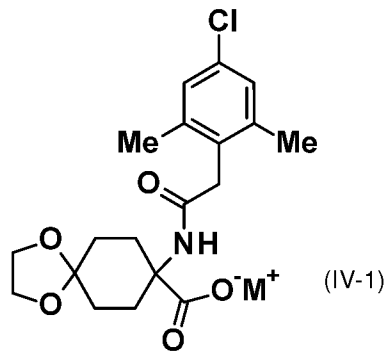
M für Natrium oder Kalium steht,

10 mit der Verbindung der Formel (III-1)



zu Verbindungen der Formel (IV-1)

- 21 -

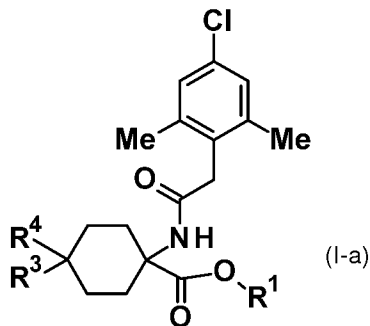


in welcher

M für Natrium oder Kalium steht,

5 in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, umgesetzt und im Anschluss daran die Verbindungen der Formel (IV-1) mit Dimethylsulfat der Formel (VI-1) in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, welches nicht polar-aprotisch ist, umgesetzt.

5. Verbindungen der Formel (I-a)



10 in welcher

R¹ für Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder Benzyl steht,

und

R³ und R⁴ für einen Rest OR⁵ oder gemeinsam für einen Rest -O(CH₂)₂O- stehen,

wobei

15 R⁵ für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht,

wobei wenn R¹ für Methyl steht, dann steht R⁵ nicht für Methyl,

- 22 -

wobei wenn R^1 für Methyl steht, dann stehen R^3 und R^4 nicht gemeinsam für einen Rest $-O(CH_2)_2O-$.

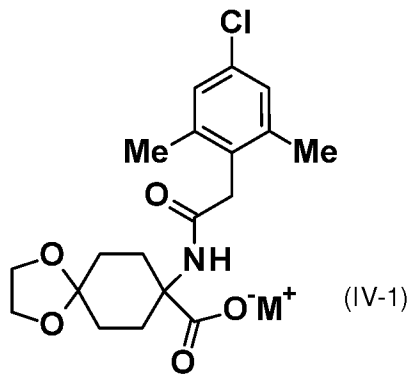
6. Verbindungen der Formel (I-a) gemäß Anspruch 5, in welcher

R^1 für Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl steht

5 und

R^3 und R^4 gemeinsam für einen Rest $-O(CH_2)_2O-$ stehen.

7. Verbindungen der Formel (IV-1)



in welcher

10 M für Natrium oder Kalium steht.

8. Verfahrens zur Isolierung der Verbindungen der Formel (IV), dadurch gekennzeichnet, dass die Kationenkonzentration (Natrium oder Kalium) in der Lösung gemäß Anspruch 1 durch Zugabe von Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumchlorid, Natriumsulfat, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Kaliumchlorid oder Kaliumsulfat erhöht wird und es dadurch entweder zu der Ausbildung einer zweiten wässrigen Phase kommt, die die Verbindung der Formel (IV) enthält oder die Verbindung der Formel (IV) ausfällt und abfiltriert wird.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2019/059641**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 317/72**(2006.01)i; **C07C 231/02**(2006.01)i

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2018024659 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]) 08 February 2018 (2018-02-08) claims; examples; compounds VIII-1, IX-1, XV-1	5,6 1-4
A	DE 19742492 A1 (BAYER AG [DE]) 01 April 1999 (1999-04-01) example II-C-1	5,6
A	WO 02055481 A1 (LILLY CO ELI [US]; BUENO MELENDO ANA BELEN [ES]; COFFEY DAVID SCOTT [U]) 18 July 2002 (2002-07-18) cited in the application page 28, "overview scheme for preparations and examples"	1-6
A	US 2010120727 A1 (XU FENG [US]) 13 May 2010 (2010-05-13) cited in the application example 1, paragraph [0294]; examples	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 application or patent 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

03 June 2019

Date of mailing of the international search report

02 August 2019

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Schmid, Arnold

Telephone No.

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:

1. claims: 1-6

Process for preparing compounds I and I-1, and specific compounds I-a.

2. claims: 7, 8

Compounds of formula (IV-1) and the isolation of compounds of formula (IV).

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.: **1-6**

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/059641

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018024659	A1	08 February 2018	BR	112019002192	A2	21 May 2019
				CN	109563066	A	02 April 2019
				EP	3494109	A1	12 June 2019
				KR	20190034582	A	02 April 2019
				TW	201811802	A	01 April 2018
				US	2019202837	A1	04 July 2019
				WO	2018024659	A1	08 February 2018
DE	19742492	A1	01 April 1999	AT	423097	T	15 March 2009
				AU	9743198	A	23 April 1999
				BR	9812535	A	25 July 2000
				CN	1271343	A	25 October 2000
				DE	19742492	A1	01 April 1999
				EP	1017674	A1	12 July 2000
				ES	2320394	T3	21 May 2009
				JP	4422891	B2	24 February 2010
				JP	2001518464	A	16 October 2001
				KR	20010023904	A	26 March 2001
				TR	200000749	T2	21 August 2000
				TW	568904	B	01 January 2004
				US	6589976	B1	08 July 2003
				WO	9916748	A1	08 April 1999
				ZA	9808784	B	31 March 1999
WO	02055481	A1	18 July 2002	AR	036007	A1	04 August 2004
				AT	356111	T	15 March 2007
				BR	0116770	A	23 December 2003
				CA	2433667	A1	18 July 2002
				CN	1486298	A	31 March 2004
				CZ	20031916	A3	17 March 2004
				DE	60127182	T2	22 November 2007
				DZ	3461	A1	18 July 2002
				EP	1368304	A1	10 December 2003
				ES	2282315	T3	16 October 2007
				HU	0400620	A2	28 December 2004
				JP	4064237	B2	19 March 2008
				JP	2004524292	A	12 August 2004
				KR	20030090622	A	28 November 2003
				MX	PA03006186	A	13 February 2004
				NZ	526050	A	24 March 2005
				PE	08292002	A1	21 September 2002
				PL	361669	A1	04 October 2004
				SK	8262003	A3	08 January 2004
				SV	2003000836	A	13 January 2003
				US	2004121962	A1	24 June 2004
				WO	02055481	A1	18 July 2002
US	2010120727	A1	13 May 2010	US	2010120727	A1	13 May 2010
				WO	2010056919	A2	20 May 2010

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D317/72 C07C231/02
 ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2018/024659 A1 (BAYER CROPSOURCE AG [DE]) 8. Februar 2018 (2018-02-08)	5,6
A	Ansprüche; Beispiele; Verbindungen VIII-1, IX-1, XV-1	1-4
A	DE 197 42 492 A1 (BAYER AG [DE]) 1. April 1999 (1999-04-01) Beispiel II-C-1	5,6
A	WO 02/055481 A1 (LILLY CO ELI [US]; BUENO MELENDO ANA BELEN [ES]; COFFEY DAVID SCOTT [U]) 18. Juli 2002 (2002-07-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 28, "overview scheme for preparations and examples"	1-6
	-/-	

☒ 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" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. 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 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

3. Juni 2019

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/08/2019

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, Arnold

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2010/120727 A1 (XU FENG [US]) 13. Mai 2010 (2010-05-13) in der Anmeldung erwähnt example 1, paragraph [0294]; Beispiele -----	1-6

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) abgefasst 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 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 zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren 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. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:
1-6

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

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

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-6

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I bzw. I-1, sowie spezifische Verbindungen I-a

2. Ansprüche: 7, 8

Verbindungen der Formel IV-1 sowie die Isolierung von Verbindungen der Formel IV.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2019/059641

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2018024659	A1	08-02-2018	BR 112019002192	A2	21-05-2019
			CN 109563066	A	02-04-2019
			EP 3494109	A1	12-06-2019
			KR 20190034582	A	02-04-2019
			TW 201811802	A	01-04-2018
			US 2019202837	A1	04-07-2019
			WO 2018024659	A1	08-02-2018

DE 19742492	A1	01-04-1999	AT 423097	T	15-03-2009
			AU 9743198	A	23-04-1999
			BR 9812535	A	25-07-2000
			CN 1271343	A	25-10-2000
			DE 19742492	A1	01-04-1999
			EP 1017674	A1	12-07-2000
			ES 2320394	T3	21-05-2009
			JP 4422891	B2	24-02-2010
			JP 2001518464	A	16-10-2001
			KR 20010023904	A	26-03-2001
			TR 200000749	T2	21-08-2000
			TW 568904	B	01-01-2004
			US 6589976	B1	08-07-2003
			WO 9916748	A1	08-04-1999
			ZA 9808784	B	31-03-1999

WO 02055481	A1	18-07-2002	AR 036007	A1	04-08-2004
			AT 356111	T	15-03-2007
			BR 0116770	A	23-12-2003
			CA 2433667	A1	18-07-2002
			CN 1486298	A	31-03-2004
			CZ 20031916	A3	17-03-2004
			DE 60127182	T2	22-11-2007
			DZ 3461	A1	18-07-2002
			EP 1368304	A1	10-12-2003
			ES 2282315	T3	16-10-2007
			HU 0400620	A2	28-12-2004
			JP 4064237	B2	19-03-2008
			JP 2004524292	A	12-08-2004
			KR 20030090622	A	28-11-2003
			MX PA03006186	A	13-02-2004
			NZ 526050	A	24-03-2005
			PE 08292002	A1	21-09-2002
			PL 361669	A1	04-10-2004
			SK 8262003	A3	08-01-2004
			SV 2003000836	A	13-01-2003
			US 2004121962	A1	24-06-2004
			WO 02055481	A1	18-07-2002

US 2010120727	A1	13-05-2010	US 2010120727	A1	13-05-2010
			WO 2010056919	A2	20-05-2010
